И.И. ДЕГТЯРЕВА

ПАНКРЕАТИТ

ПАНКРЕАТИТ

И. И. ДЕГТЯРЕВА

ПАНКРЕАТИТ

КИЕВ «ЗДОРОВЬЯ» 1992

ББК 54.13
Д26

УДК 616.37—002

Дегтярева И. И. — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой гастроэнтерологии Киевского ин-та усовершенствования врачей.

В книге на основании данных гистоэнзимологического и ультраструктурного анализа раскрыты интимные механизмы и новые стороны секреции ацинарных клеток, описаны функции поджелудочной железы, все группы ферментов. Изложены этиология, патогенез и клинические проявления острого и хронического панкреатита. Значительное место в книге уделено вопросам классификации, в том числе предложена и собственная классификация острого и хронического панкреатита. Подробно излагаются применяемые в клинике лабораторные и инструментальные методы диагностики панкреатита. Описан ряд собственных лабораторных методов диагностики острого и хронического панкреатита. Изложены принципы консервативного лечения различных форм панкреатита в зависимости от варианта течения и стадии заболевания с учетом сопутствующих заболеваний. Приведены показания к санаторно-курортному, а при неэффективности консервативного лечения — к хирургическому лечению.

Для терапевтов, гастроэнтерологов.

Рецензент д-р мед. наук Г. В. Цодиков

Редактор *М. В. Кондаурова*

В издании книги принял участие спонсор — завод «Здравлев» г. Лесковац, СФРЮ

Д $\dfrac{4108040400\text{-}030}{М209(04)\text{-}92}$ 61.92

ISBN 5-311-02639-1

ОТ АВТОРА

Острый и хронический панкреатит можно отнести к числу распространенных заболеваний пищеварительного аппарата. Рост заболеваемости панкреатитом во всех индустриально и аграрно развитых странах, высокая заболеваемость лиц в наиболее активный период жизни, частые рецидивы и длительная временная нетрудоспособность приводят к экономическим потерям. Все это дает основания считать проблему панкреатита актуальной.

На основании клинических проявлений не всегда представляется возможным правильно поставить диагноз панкреатита с определением его формы. Различные по патогенезу формы острого и хронического панкреатита требуют использования многочисленных лабораторных и инструментальных методов исследования, а также умение интерпретировать их данные для проведения дифференциальной диагностики и выбора лечебной тактики, направленной на ликвидацию обострения, что способствует сокращению пребывания больного в стационаре, предотвращению осложнений и рецидивов панкреатита.

Сходную клиническую картину могут иметь гиперферментные формы панкреатита, сопровождающиеся повышенным выходом в кровь панкреатических ферментов, в частности протеаз, и гипоферментные, характеризующиеся внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (ПЖ). В то же время при гиперферментных формах острого и хронического панкреатита основными патогенетическими средствами являются ингибиторы протеаз, препараты РНК-азы и др. При гипоферментных формах панкреатита используют спазмолитики, анальгетики и ферментные препараты. При частых обострениях хронического рецидивирующего панкреатита, следствием которых является экзокринная недостаточность ПЖ, сопровождающаяся повышением уровня панкреатических ферментов в крови, необходимо назначать как ингибиторы протеаз, устраняющие гиперферментемию, так и заместительную ферментную терапию, способствующую устранению внешнесекреторной недостаточности ПЖ и регуляции пищеварения в тонких кишках.

Для диагностики панкреатита используют инструментальные, клинические и лабораторные методы исследования. Из инструментальных методов чаще применяют рентгено-, ультрасоно- и термографию, реже — селективную ангиографию с артериосканированием, компьютерную томографию и др. Эти методы все больше входят во врачебную практику, однако остаются уделом специализированных отделений и институтов.

Наиболее распространенным лабораторным методом диагностики острого и хронического рецидивирующего панкреатита является определение активности амилазы в крови и моче. Однако результат анализа часто бывает отрицательным даже у больных острым панкреатитом.

Определенное значение в диагностике гиперферментной формы панкреатита имеет выявление активности липазы в крови. Однако ее обнаруживают только у 50—70 % больных острым панкреатитом, что обусловлено различным патогенезом его форм и в значительной мере вызвано несовершенством методик.

Определение трипсинемии имеет ограниченное значение также из-за несовершенства биохимических методов и быстрого связывания трипсина его ингибиторами. С помощью радиоиммунологических методов можно определить содержание неактивного трипсина, трипсиногена и трипсина, связанного с ингибитором протеаз. В настоящее время эти методы исследования доступны лишь специализированным клиникам и выполняются для научно-исследовательских целей, так как их проведение лимитировано наличием радиоиммунологической лаборатории, использованием импортных наборов реактивов, которые применяют однократно по мере набора количества проб.

Перспективным методом косвенного суждения об активности панкреатических протеаз может служить выявление продуктов расщепления фибриногена — фибрина (ПРФ) в крови, поскольку (соответственно данным литературы) in vitro и in vivo последние являются продуктами специфического протеолиза нативного фибриногена сериновыми протеазами трипсиназного типа (трипсин, плазмин, химотрипсин, эластаза).

К доступным методам диагностики панкреатита относится определение внешнесекреторной функции ПЖ путем обнаружения активности основных групп ферментов (протео-, амило-, липолитических) в дуоденальном содержимом. Несмотря на огромное количество методов определения ферментов ПЖ в дуоденальном содержимом, все они имеют существенные недостатки: трудоем-

кость, малая специфичность, низкая чувствительность, большие колебания полученных данных, сложность с обеспечением адекватными возбудителями панкреатической секреции — секретина, панкреозимина и др. Поэтому необходимо разрабатывать новые и модифицировать известные методы для суждения об экзокринной функции ПЖ на основании исследования дуоденального содержимого.

В книге подробно изложено строение ПЖ с учетом последних данных гистоэнзимологического и ультраструктурного анализов, позволяющих раскрыть механизмы секреции ацинарных клеток. Описаны экзокринная и эндокринная функции ПЖ. При этом разбираются взаимодействия гормонов с медиаторами и биологически активными веществами, механизмы синтеза и секреции ферментов ПЖ и их ингибиторов с учетом трансмембранного транспорта, активации белка (универсального посредника синтетических процессов) кальмодулина и участия мессенджеров второго порядка — циклических нуклеотидов и ионов кальция.

Рассмотрены все группы ферментов ПЖ: протеолитические, липолитические, амилолитические, нуклеотические.

Особое место уделено классификации острого и хронического панкреатита. Приведена приемлемая для практического здравоохранения Международная классификация панкреатита. Автор попытался объединить отечественную и Международную классификации панкреатита в единую, удобную для врачей.

Достаточно полно представлены сведения об этиологии и патогенезе острого и хронического панкреатита. Показана роль фосфолипазы A_2, этанола в развитии различных форм панкреатита. Рассмотрены аспекты дифференциальной диагностики необструктивного и обструктивного панкреатита, в том числе кальцифицирующего.

В разделе, посвященном клиническим проявлениям панкреатита, подробно описаны различные формы острого и хронического панкреатита с учетом разнообразных жалоб больного, клинических симптомов. Приведена дифференциальная диагностика различных форм острого, а также хронического панкреатитов и других заболеваний.

В разделе «Лабораторная диагностика различных форм острого и хронического панкреатита» описаны многочисленные лабораторные методы исследования ПЖ: биохимические, иммунологические, радиотестирования.

Приведена классификация современных лабораторных методов, позволяющих судить о функциональной активности ПЖ.

Показана диагностическая роль определения амилазурии и амилаземии при остром панкреатите и обострении хронического. Изложены традиционные методы исследования активности трипсина, α-амилазы, липазы в крови, моче и дуоденальном содержимом. Дана оценка диагностической эффективности новых (в том числе собственных) методов определения α-амилазы, липазы и трипсина в дуоденальном содержимом.

Определенное внимание уделено исследованию активности липазы и фосфолипазы A_2. Показано диагностическое значение определения содержания трипсина в биологических жидкостях с использованием синтетических субстратов и радиоиммунологическим методом. Автор подчеркивает высокую чувствительность, специфичность, надежность и точность радиоиммунологического анализа трипсина. Представлены также данные литературы и собственных наблюдений по исследованию С-пептида, карбогидратного антигена 19—9 в сыворотке крови радиоиммунологическим методом.

Заслуживает внимания предложенный автором метод диагностики панкреатита, основанный на определении продуктов расщепления фибриногена в плазме крови. Он отличается простотой, точностью, легкой воспроизводимостью, позволяет диагностировать острый, острый рецидивирующий, хронический рецидивирующий панкреатит в стадии обострения и хронический панкреатит в стадии рецидива.

Детально изложены зондовые и беззондовые методы оценки функции ПЖ. Описаны методы, позволяющие оценить переваривающую способность секрета ПЖ с помощью различных методов исследования каловых масс: биохимических, морфологических и радиологических.

Глава «Инструментальная и радиологическая диагностика панкреатита» посвящена применению методов рентгенографии, в том числе компьютерной томографии, эхографии, эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии, сцинтиграфии для диагностики воспалительных заболеваний ПЖ.

В четвертой главе «Современные принципы консервативного дифференцированного лечения острого и хронического панкреатита» описаны диетический режим, методы медикаментозного лечения больных различными формами панкреатита в зависимости от варианта течения

и стадии заболевания. Особое внимание уделено показаниям и противопоказаниям к применению таких лекарственных препаратов, как H_2-блокаторы рецепторов гистамина, M_1-холинолитики, ингибиторы фосфодиэстеразы, метоклопрамид, панкреатическая РНК-аза и др. Подчеркнута необходимость назначать лечебные комплексы с учетом сопутствующих заболеваний (хронический холецистит, язвенная болезнь, кишечный дисбактериоз и др.). Представлены показания к санаторно-курортному, а при неэффективности консервативного лечения — к хирургическому лечению.

Отличительными особенностями данной книги являются целостность, сопряженность изложения вопросов морфологии и физиологии, классификации, этиологии и патогенеза, диагностики и лечения различных форм панкреатита. Представленные новые данные по физиологии ПЖ позволяют на современном уровне раскрыть отдельные звенья патогенеза и дифференцированно применять различные методы диагностики и лечения панкреатита. Представляют интерес собственная рабочая классификация, а также разработанные автором методы биохимической диагностики панкреатитов.

Глава 1

ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА И ЕЕ ФУНКЦИИ В ОРГАНИЗМЕ

ПЖ (pancreas) является пищеварительной железой и обладает двумя основными функциями: эндо- и экзокринной. Расположена она в брюшной полости, лежит поперечно на уровне тел XII грудного и I—II поясничных позвонков забрюшинно, позади задней стенки желудка; имеет форму суживающегося тяжа. Длина ПЖ колеблется от 12 до 20 см, масса — от 60 до 100 г. В ней выделяют головку, тело и хвост. Головка ПЖ — наиболее объемная часть, расположена справа от позвоночного столба в петле двенадцатиперстной кишки, прилегая к ее вогнутой поверхности. Она проецируется на переднюю брюшную стенку в зоне Шоффара — Риве и точку Дюжардена. Тело ПЖ имеет трехгранную форму, расположено слева от позвоночного столба и проецируется на переднюю брюшную стенку на середину расстояния между пупком и мечевидным отростком. Тело ПЖ переходит в хвост, который достигает ворот селезенки и проецируется на область левого подреберья (рис. 1).

Передняя и нижняя поверхности ПЖ покрыты брюшиной. На границе головки и тела ПЖ имеется вырезка, в которой расположены верхние брыжеечные артерия и вена. Позади головки ПЖ локализуются нижняя полая и воротная вены, правые почечные артерия и вена, общий желчный проток, который чаще находится в толще ПЖ. Позади тела ПЖ расположены брюшная часть аорты, чревное сплетение, лимфатические узлы, позади хвоста — левая почка с почечными сосудами и левый надпочечник, вдоль ПЖ идет селезеночная вена. Спереди к ПЖ прилежит задняя стенка желудка.

Внутри ПЖ проходит проток поджелудочной железы (вирзунгов), который открывается на вершине большого (фатерова) сосочка двенадцатиперстной кишки. Проток ПЖ обычно сливается с общим желчным протоком, иногда открывается самостоятельным отверстием. В большом проценте случаев в просвет двенадцатиперстной кишки впадает также добавочный (санториниев) проток ПЖ.

Выделение желчи и поджелудочного сока регулируется с помощью сфинктера печеночно-поджелудочной ампулы (Одди), который располагается в основании боль-

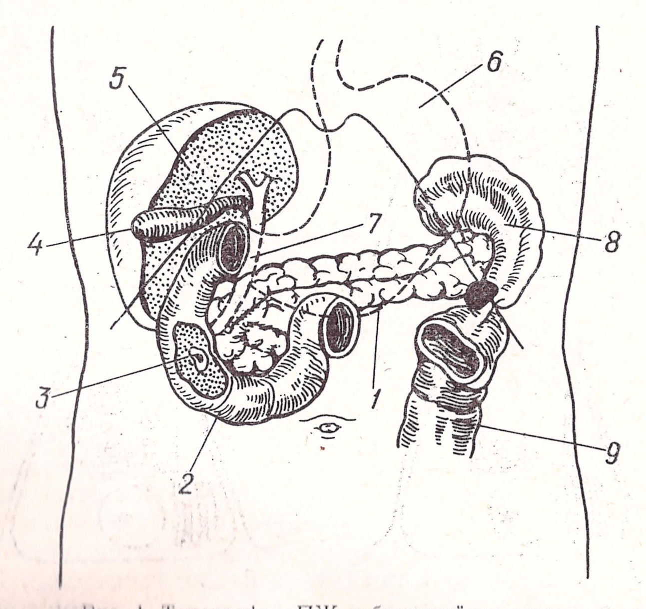


Рис. 1. Топография ПЖ в брюшной полости:
1 — ПЖ, 2 — головка ПЖ, 3 — большой сосочек двенадцатиперстной кишки, 4 — желчный пузырь, 5 — печень, 6 — желудок, 7 — общий желчный проток, 8 — селезенка, 9 — толстая кишка

шого сосочка двенадцатиперстной кишки. Он функционирует под воздействием нейрогуморальных раздражителей, которые включают в процесс пищеварения гепатопанкреатодуоденальную зону. Анатомическое строение сфинктеров, расположенных в большом сосочке двенадцатиперстной кишки, позволяет обеспечить их раскрытие как в отдельности, так и одновременно.

В ПЖ различают экзо- и эндокринную части. Экзокринная часть представляет собой сложную альвеолярно-трубчатую железу, в основе которой лежат ацинусы — группы из 6—8 клеток цилиндрического эпителия, секретирующих ферменты ПЖ, и мельчайшие выводные протоки. Ацинусы дренируются протоками, выстланными плоским эпителием (центроацинарные клетки). По мере перехода мелких панкреатических протоков в более крупные эпителий становится высоким. В ацинозных клетках ядро отодвинуто к базальной части, хорошо развиты шероховатый эндоплазматический ретикулум и пластинчатый комплекс, имеется большое количество митохондрий. Апикальная часть клетки заполнена секреторными гранулами. При гистохимическом исследовании в зи-

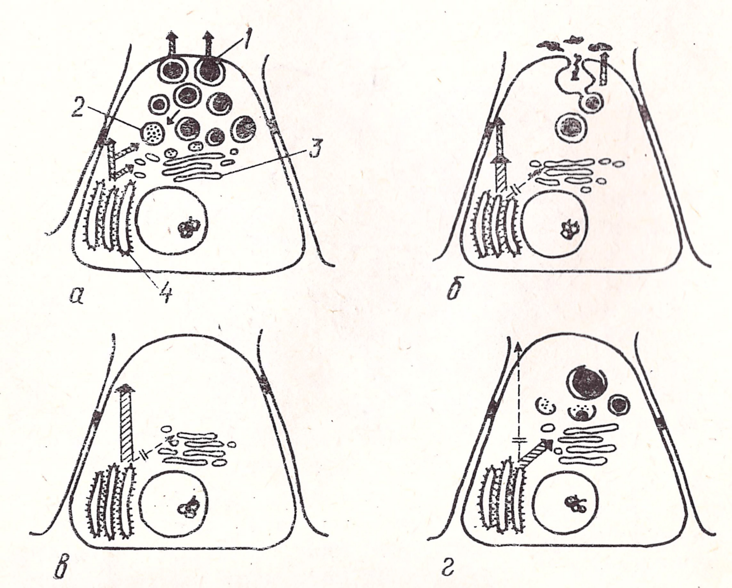


Рис. 2. Схема секреторного цикла в ацинарной клетке ПЖ, секретирующей белок:

а — стадия покоя, б — стадия экструзии, в — агранулярная фаза, г — регранулярная фаза, 1 — секреторные гранулы, 2 — лизосомы, 3 — пластинчатый (Гольджи) комплекс, 4 — гранулярный ретикулум. Прерывистой стрелкой указан заблокированный способ экструзии (M. T. Kramer, C. Poort, 1968, с изменениями)

могеновых гранулах ацинусов ПЖ определяется активность проферментов и ферментов α-амилазы, липазы, фосфолипазы, трипсиногена, химотрипсиногена, прокарбоксипептидазы, калликреина и др. Апикальная поверхность мембраны секреторных клеток покрыта большим количеством микроворсинок и тонофибрилл. В области соприкосновения соседних клеток друг с другом имеются межклеточные секреторные канальцы. На апикальной поверхности клеток расположен жгут, основной функцией которого является перемешивание и продвижение секрета.

По традиционным представлениям (G. E. Palade, 1975), секреторный процесс состоит из шести стадий: синтеза, концентрации белка в гранулярном эндоплазматическом ретикулуме, внутриклеточного транспорта белка к пластинчатому комплексу, концентрации и созревания секрета, загрузки секрета в гранулы и выведения в экболическую фазу. До недавнего времени все представления о секреторном процессе базировались на

фактах о том, что синтезированный в гранулярном ретикулуме белок обязательно передается в другие отделы, состоящие из мембранных образований, в частности в пластинчатый комплекс, и затем в секреторные гранулы (рис. 2). Считалось, что секреторные энзимы изолированы от цитоплазмы, в противном случае они были бы в состоянии гидролизовать клетку. Причем предполагалось, что мембраны секреторных гранул непроницаемы для молекул их содержимого (Е. А. Шубникова, Г. Ф. Коротько, 1986; G. E. Palade, 1961, 1975; L. G. Caro, G. E. Palade, 1964). Эти представления подвергаются пересмотру на основе данных новых экспериментальных исследований. Согласно полученным сведениям, синтез секреторного белка начинается на свободных рибосомах еще до посадки их на мембраны. На свободной рибосоме образуется пептид, состоящий из 50—70 аминокислотных остатков. Полипептид заканчивается «сигнальным» концом. При воздействии на него специфический ингибитор синтеза белка (signal recognizing protein, SRP) приостанавливает дальнейшую трансляцию секреторного белка. Если SRP нет или он находится в недостаточном количестве в цитозоле, то синтез секреторного белка (фермента) не останавливается, и, выйдя сразу в цитоплазму, такой фермент может быть чрезвычайно опасным для клетки, выполняя роль переваривающего энзима. Такой запрет трансляции секреторных белков сохраняется до момента, когда наступает их контакт с docking protein (от dock — причал), который является специфическим мембранным белком гранулярного эндоплазматического ретикулума. При этом возобновляется трансляция белковой молекулы, которая проникает через мембрану внутрь цистерн шероховатой сети (Е. А. Шубникова, Г. Ф. Коротько, 1986; G. Blobel, B. Dobberstein, 1975; D. M. Mayer и соавт., 1982; рис. 3).

Таким образом, доказано (S. S. Rothman, 1980), что не существует постоянной и полной изоляции энзимов от цитоплазмы, которые могут проникать в нее через мембраны эндоплазматического ретикулума и секреторные. Доказано существование проферментных форм панкреатических энзимов, а также их ингибиторов в цитозоле в норме и при патологии (Е. А. Шубникова, Г. Ф. Коротько, 1986). Подобные представления позволяют более подробно разобраться в патогенезе некоторых форм панкреатита, связанных с повышением проницаемости клеточных и субклеточных мембран.

Амилаза может находиться как в секреторных грану-

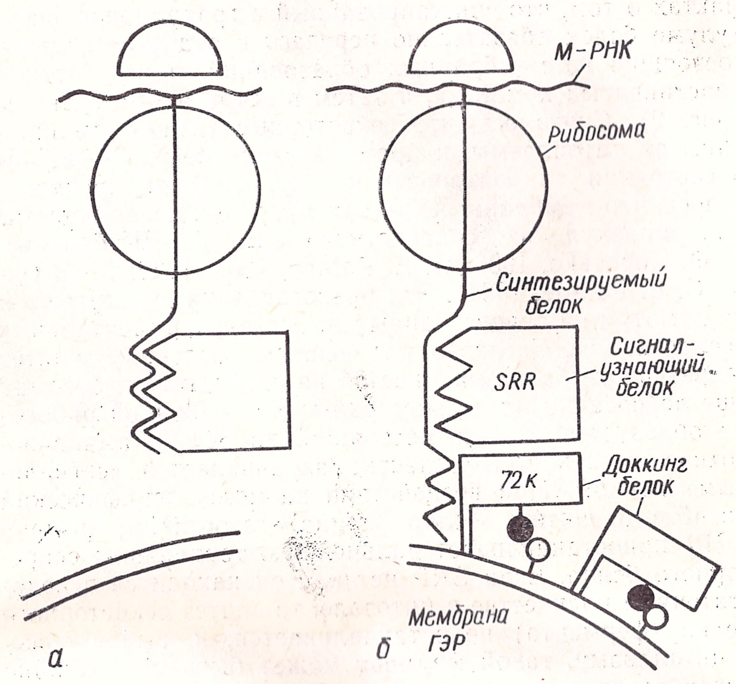


Рис. 3. Схема процессов, предшествующих транслокации синтезированного белка через мембрану гранулярного эндоплазматического ретикулума:

а — блокада трансляции, б — возобновление трансляции (D. M. Mayer, E. Krause, B. Dobberstein, 1982, с изменениями)

лах, так и свободно в цитозоле, не проходя стадии оформления в гранулы (G. Dantrifosse, L. Simar, 1975). Современные представления о секреции ПЖ даны в обзоре L. De Magistris (1986).

Эндокринная часть ПЖ представлена совокупностью панкреатических (Лангерганса) островков, содержащих от 10 до 100 мелких клеток. Значительно больше панкреатических островков находится в хвостовой части ПЖ, поэтому ее поражение чаще сопровождается эндокринными расстройствами и, прежде всего, нарушением регуляции сахара в крови. В островках можно выделить четыре типа клеток, относящихся к клеткам диффузной нейроэндокринной системы: β-клетки (70 %), вырабатывающие инсулин; α-клетки (20 %), продуцирующие глюкагон; δ-клетки (8 %), вырабатывающие соматостатин; рр-клетки (0,5 %), продуцирующие панкреатический полипептид. Эндокринные клетки имеют умеренно разви-

Рис. 4. Схема кровоснабжения ПЖ. Артерии:

1 — чревная, 2 — селезеночная, 3 — печеночная, 4 — желудочная левая, 5 — желудочно-дуоденальная, 6 — панкреатическая дорсальная, 7 — панкреатическая самая большая, 8 — панкреатическая хвостовая, 9 — аркады головки ПЖ



тые органеллы и относительно большое количество плотных разбросанных по цитозолю гранул различной электронной плотности.

ПЖ кровоснабжается ветвями общей печеночной, верхней брыжеечной и селезеночной артерий. Венозная кровь оттекает через одноименные вены в систему портальной вены (рис. 4).

Лимфоотток происходит через отводящие лимфатические сосуды, транспортирующие лимфу в селезеночные, панкреатодуоденальные и панкреатические лимфатические узлы.

ПЖ иннервируется вегетативной нервной системой, ее холинергическими, адренергическими волокнами. Иннервация осуществляется нервами селезеночного, верхнебрыжеечного и чревного сплетений, а также ветвями блуждающего нерва. В толще ПЖ расположено панкреатическое сплетение. Вокруг панкреатических островков также имеются нервные сплетения. Между клетками панкреатических островков встречаются отдельные нервные клетки.

Снаружи ПЖ покрыта тонкой соединительно-тканной капсулой, которая разделяет ее на отдельные дольки, между которыми расположены нервы, сосуды и выводные протоки.

ПЖ участвует в процессах пищеварения и обмена веществ. У человека за сутки образуется в среднем 1—2 л секрета, и по интенсивности функционирования работу ацинарного аппарата можно сравнить лишь с таковой нефрона.

Основные функции ПЖ — экзокринная и эндокринная. Последняя заключается в поступлении в кровь полипептидных гормонов: инсулина, регулирующего углеводный, белковый и другие виды обмена веществ в организме, являющегося классическим физиологическим

анаболическим гормоном; глюкагона — контринсулярного гормона, регулирующего углеводный обмен и тормозящего функцию ПЖ; соматостатина, играющего большую роль в установлении нормальных соотношений инсулярного и контринсулярного аппарата, который регулирует всасывание нутриентов в тонкой кишке, лимфоциркуляцию, тормозит функциональную активность желудка и ПЖ. Кроме того, эндокринные клетки ПЖ образуют небольшое количество вазоактивного интестинального полипептида, панкреатического полипептида и других гормонов.

Экзокринная (внешнесекреторная) функция ПЖ разделяется на экболическую, обеспечивающую выброс ферментов ПЖ, и гидрокинетическую, заключающуюся в секреции воды, электролитов и, прежде всего, гидрокарбонатов.

Следует подчеркнуть, что ни один секреторный орган, кроме молочной железы в период лактации, не образует при необходимости такого большого количества белка. С чистым панкреатическим соком за 1 ч выделяется 1 г белка, а синтез одной молекулы химотрипсина (245 аминокислот) происходит в течение 1—3 мин (G. E. Palade и соавт., 1961). Около 20 % сухой массы ПЖ представлено ферментами (M. D. Daly, A. E. Mersky, 1952). Установлено, что способность ПЖ вырабатывать белок в 13 раз выше, чем таковая печени и системы макрофагов вместе взятых; белки ПЖ синтезируются в 50 раз быстрее, чем белки сыворотки крови (J. Hoferichter, 1964). Из 5—6 г пищеварительных ферментов, секретируемых ежедневно в пищеварительном аппарате человека, более 50 % вырабатывается ПЖ. Секреция ее сопровождается потерей клетками 20 % белка, который уже через 6 ч полностью восстанавливается, что указывает на интенсивность белковосинтетических процессов (В. Г. Владимиров, В. И. Сергиенко, 1986).

Панкреатический сок, получаемый при дуоденальном зондировании, представляет собой прозрачную слегка опалесцирующую жидкость с pH 7,8—8,4. Он изотоничен плазме, содержит много белков и ферментов, слизистые вещества и электролиты. На долю воды приходится 98 %, а на долю плотных веществ — 1,5—2 %. К неорганическим веществам относятся карбонаты, гидрокарбонаты, натрий, калий, кальций, фосфор, магний, а также микроэлементы цинк, марганец, медь.

Гидрокарбонат придает панкреатическому соку щелочную реакцию, необходимую для ферментативного

расщепления пищевых нутриентов. В образовании гидрокарбонатов решающую роль играет цинкосодержащий фермент карбоангидраза, катализирующая реакцию отнятия молекулы воды от угольной кислоты. Гидрокарбонат вместе с другими ионами и водой выделяется эпителиальными клетками, выстилающими протоки ПЖ. Стимуляторами секреции гидрокарбонатов и повышения объема панкреатического сока являются секретин, хлористоводородная кислота, гастрин; ингибиторы — простагландин E_1 и глюкагон. Однако, как свидетельствуют данные L. Ovesen и соавторов (1986), у больных хроническим панкреатитом даже при выраженной экзокринной недостаточности сохраняется высокий дуоденальный градиент pH, что свидетельствует о компенсации гидрокинетической функции ПЖ за счет другого источника дуоденальных бикарбонатов, нежели ПЖ.

Транспорт панкреатического сока осуществляется за счет разности давления в проксимальном и дистальном отделах протока ПЖ.

Основную массу секрета ПЖ составляют пищеварительные ферменты, которые вырабатываются ацинозными клетками — панкреацитами.

В настоящее время известно более 14 панкреатических ферментов. Большинство авторов выделяют четыре основные группы их (цит. по В. Г. Владимирову, В. И. Сергиенко, 1986):

I. Протеазы (пептидазы): трипсин, химотрипсин, карбоксипептидаза, аминопептидаза, коллагеназа, эластаза, калликреин.

II. Липазы (эстеразы): липаза, фосфолипаза, холестеролэстераза.

III. Карбоангидразы (гликозидазы): амилаза, мальтаза, лактаза.

IV. Нуклеазы: РНК-аза, ДНК-аза.

Все протеолитические ферменты секретируются в неактивной форме. Активация ферментов заключается в отрыве от них пептида, что сопровождается перестройкой пространственной структуры оставшейся части молекулы. Последнее приводит к сближению аминокислотных остатков активного центра и активации фермента. Часто такой процесс носит аутокаталитический характер.

Трипсин (КФ 3.4.21.4) образуется из своего предшественника трипсиногена под воздействием кишечной энтерокиназы. Трипсин гидролизует в белках только те пептидные связи, которые образованы карбоксильными группами лизина или аргинина, то есть относится к эндо-

пептидазам. В дальнейшем процесс происходит аутокаталитически: трипсин активирует трипсиноген. Вместе с трипсином выделяются его ингибиторы. Секреция последних осуществляется параллельно с выработкой трипсиногена. Но при субмаксимальных и максимальных функциональных нагрузках ингибиторов выделяется меньше, чем трипсиногена.

Выделяемый ПЖ специфический ингибитор трипсина с молекулярной массой 6500 связывает трипсин в активном центре. Комплекс трипсин — ингибитор является нереакционноспособным (H. C. Schwick и соавт., 1966; H. Fritz и соавт., 1969). В 1948 г. I. Kazal и его сотрудниками выделен из ПЖ рогатого скота ингибитор трипсина с молекулярной массой 9500, названный по имени первооткрывателя ингибитором Казаля. Он тормозит активность трипсина и тромбина, но не оказывает угнетающего влияния на химиотрипсиноген (К. Н. Веремеенко, 1971). Из ПЖ получен также ингибитор протеиназ, который подавляет активность трипсина и особенно химотрипсина, называемый ингибитором Кунитца — Нортропа. Следует учесть, что ингибитор Казаля секретируется с панкреатическим соком, предотвращая аутолитическое действие активного трипсина, в то время как ингибитор Кунитца — Нортропа не вырабатывается, а, по всей видимости, предназначен для предохранения панкреацитов от аутолиза в результате внутриклеточной активации протеаз. Ингибиторная мощность антипротеаз ПЖ в 10 раз превосходит активность протеаз.

Существует большая группа плазменных ингибиторов протеаз замедленного и немедленного действия, которые в первую очередь подавляют активность панкреатических протеаз и плазмина. Основными плазменными ингибиторами протеаз являются α_2-макроглобулин и α_1-антитрипсин, которые полностью инактивируют трипсин, в определенной степени — химотрипсин, плазмин и тромбин, несколько меньше — эластазу и протеиназы бактериального происхождения, а на кининогенин плазмы почти не оказывают действия (К. Н. Веремеенко, О. П. Голобородько, А. И. Кизим, 1988). Кининогенин имеет отношение к системе превращения калликреиногена в калликреин. Последний является протеолитическим ферментом ПЖ и также активируется трипсином. Активированный калликреин способствует образованию в крови каллидина, являющегося элементом кининовой системы. По механизму действия он близок к брадикинину: обладает гипотензивным свойством, регулирует проницаемость

клеточных мембран, изменяет реологические свойства крови. Классическим ингибитором калликреина является контрикал (трасилол, тзалол).

Химотрипсин (КФ 3.4.21.1) секретируется в виде химотрипсиногена и активируется трипсином. Он гидролизует только те пептидные связи, карбонильные группы которых принадлежат фенилаланину, тирозину или триптофану, то есть ароматическим аминокислотам. Химотрипсин относится также к эндопептидазам.

Проэластаза превращается в эластазу (КФ 3.4.21.11) под влиянием трипсина. Этот фермент гидролизует пептидные связи между остатками нейтральных аминокислот. Эластаза проявляет особенно высокую протеолитическую активность по отношению к эластину и белкам соединительной ткани.

Следует заметить, что в панкреатическом соке фактически выделяется два трипсиногена, два химотрипсиногена и две проэластазы, которые различаются иммунологически и электрофоретически (Н. А. Скуя, 1986). Стабилизация ферментов этой группы происходит при участии ионов кальция.

Трипсин, химотрипсин и эластаза близки друг к другу по структуре и конформации. Существует мнение, что они кодируются генами, имеющими общего предшественника. Мультиделение этого гена привело к образованию нескольких генов, каждый из которых ответствен за синтез соответствующего протеолитического фермента ПЖ (В. Г. Владимиров, В. И. Сергиенко, 1986).

В отличие от эндопептидаз, экзопептидазы (панкреатические карбоксипептидазы А и В, аминопептидазы А и В) гидролизуют концевые связи с амино- и карбоксильного конца полипептидной цепи соответственно. Эти ферменты выделяются также в неактивной форме и активируются трипсином.

В панкреатическом соке обнаружены и другие протеолитические ферменты: коллагеназа, которая специфически расщепляет коллаген; эласто- и коллагенмукопротеиназа, расщепляющие мукопротеиды; калликреин, высвобождающий активный кинин. В настоящее время большое внимание уделяют коллагеназе, так как она вызывает некроз ПЖ при панкреатите.

Нуклеазы принадлежат к фосфодиэстеразам. В панкреатическом соке они представлены рибонуклеазой (КФ 3.1.4.22), катализирующей гидролитическое расщепление РНК, и дезоксирибонуклеазой (КФ 3.1.4.5), гидролизующей межнуклеотидные связи ДНК. Концен-

трация этих ферментов в панкреатическом соке невелика.

Липолиз осуществляется панкреатическими липазами, которые представлены двумя изоферментами. Липаза секретируется в активной форме, но не оказывает повреждающего действия на панкреациты и протоки ПЖ. Под ее влиянием происходит быстрое отщепление жирных кислот от триглицеридов, что сопровождается образованием 2-моноглицерида. Третья жирная кислота отщепляется более медленно, чем первые (П. А. Бэнкс, 1982). Липаза гидролизует субстрат при условии, если он находится в эмульгированном состоянии, чему способствуют желчные кислоты в двенадцатиперстной кишке. Для каталитического действия липазы необходимо присутствие ионов натрия, кальция и магния. Она оказывает действие на поверхности эмульгированного жира, то есть на границе между водой и жиром. Следовательно, активность этого фермента возрастает по мере увеличения поверхности соприкосновения его с жирами, что зависит от степени дисперсности жировой эмульсии. Активность липазы повышается также с увеличением количества углеродных атомов жирных кислот (М. М. Богер, 1982). Действие ее увеличивают желчные кислоты, способствуя переводу жирных кислот на границе эмульсии в водную фазу (М. М. Богер, 1982; M. Gülzow, 1975).

Панкреатические фосфолипазы А и В поступают в двенадцатиперстную кишку в неактивном состоянии, где активируются трипсином. Фосфолипаза А (КФ 3.1.1.4) гидролизует фосфоэфирную связь фосфоглицеридов во втором положении и активируется ионами кальция. Фосфолипаза А гидролизует фосфолипиды и лецитин, фосфолипаза В — эфиры жирных кислот.

ПЖ различных млекопитающих содержит два вида фосфолипазы А: термостабильный (фосфолипаза A_2) и термолабильный (фосфолипаза A_1; D. J. Hanahan, 1971). Фосфолипаза A_1 катализирует высвобождение жирных кислот в первом положении трифосфоглицеридов (лецитин), фосфолипаза A_2 — во втором положении (S. J. Nevalainen, 1980). Наиболее часто в диагностических целях определяют активность фосфолипазы A_2, что связано с ее термостабильностью. Активность фосфолипазы A_2 проявляется только в присутствии желчных кислот и ионов кальция. Человеческая фосфолипаза оптимально активна при pH 9,0 (L. W. Magee и соавт., 1962).

Выявлена значительная тропность фосфолипазы к структурам, подобным липидам биологических мембран.

Поэтому широко изучается возможность использования липидных монослоев для определения активности фосфолипазы (F. Pattus и соавт., 1979). Предполагается, что на поверхности молекулы фосфолипазы A_2 расположен активный центр, называемый поверхностным местом распознавания, который способен взаимодействовать с субстратом липидной фазы. Профосфолипаза лишена поверхностного центра распознавания и не может образовывать связи в воднолипидной фазе, то есть она неактивна.

Установлено, что фосфолипаза А, отщепляя одну жирную кислоту от лецитина, образует лизолецитин. Введение последнего в проток ПЖ через несколько минут вызывает отек, а через несколько часов — выраженный некроз. Активность фосфолипазы А человека в 10—20 раз выше таковой собаки, крупного рогатого скота, крысы, кролика. До сих пор ингибитор этого фермента не выявлен.

Активность фосфолипазы А в дуоденальном содержимом ингибируется ионами цинка, кадмия и свинца, динатриевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА), некоторыми лекарственными препаратами.

В эксперименте установлено, что панкреациты иногда спонтанно секретируют активную фосфолипазу, которая отличается от секреторной фосфолипазы А по оптимуму pH и не зависит от активации трипсином (S. Durand и соавт., 1977).

Холестеролэстераза ПЖ (КФ3.1.1.13) гидролизует эфиры экзогенного холестерина. Она так же, как фосфолипаза, действует на субстрат только в мицеллярной форме. Соли желчных кислот защищают фермент от протеолиза (В. Г. Владимиров, В. И. Сергиенко, 1986). У человека холестеролэстераза представляет собой диссоциирующий агрегат (H. Brockerhoff, R. Jensen, 1978).

К амилолитическим ферментам ПЖ относится α-амилаза, представленная 5—6 изоферментами. Амилаза секретируется панкреацитами в активной форме. Активность ее в дуоденальном содержимом зависит от ионов хлора и максимальна при pH 7,0—7,2. Активная форма амилазы не токсична для ткани ПЖ (П. А. Бэнкс, 1982). Различают фитолитическую и зоолитическую активность амилазы, которая связана с ее способностью гидролизовать крахмал и гликоген соответственно.

α-Амилаза гидролизует амилазу до глюкозы и мальтозы, а амилопектин — до декстрина, который под влиянием α-глюкозидазы также расщепляется до глюкозы и

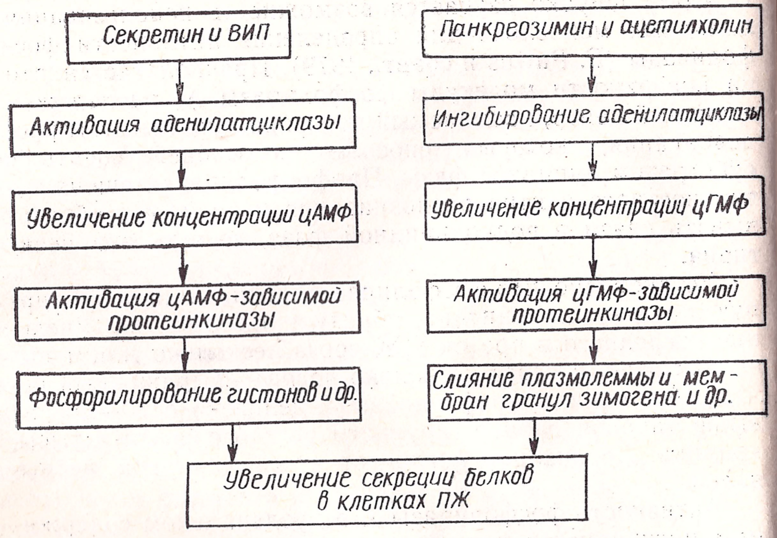


Рис. 5. Участие цАМФ и цГМФ при гормональном воздействии на ПЖ (P. D. Webster, 1978)

мальтозы. В дальнейшем дисахариды под воздействием кишечных ферментов превращаются в моносахариды.

Кроме ферментов в соке ПЖ обнаружены и другие белки, которым в настоящее время придают диагностическую роль: сывороточные белки, секреторный иммуноглобулин А (IgA), карциноэмбриональный антиген, лактоферрин, количество которого резко увеличивается при кальцинирующем панкреатите (Н. А. Скуя, 1986).

Регуляция внешнесекреторной функции ПЖ. Внешнесекреторная деятельность ПЖ контролируется рядом нейрогуморальных и гормональных факторов, которые реализуются тремя путями: внутриклеточным, нервным и гуморальным. Внутриклеточная регуляция осуществляется с помощью циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) при участии ионов кальция (рис. 5). Обычно различают три фазы секреции ПЖ: центральную, или сложнорефлекторную, желудочную и кишечную. Участие нервной системы в регуляции внешнесекреторной функции ПЖ было показано И. И. Павловым (1951) и подтверждено исследованиями Н. И. Лепорского (1951), которые наблюдали условно-рефлекторное повышение секреции ПЖ вследствие раздражения блуждающего нерва в ответ на вкус, запах и пережевывание пищи.

Внешнесекреторная функция ПЖ осуществляется парасимпатическими, адренергическими и дофаминергическими структурами. Причем парасимпатическая часть вегетативной нервной системы стимулирует секрецию ПЖ как опосредованно через возбуждение кислотообразования и гастриновыделения, поскольку хлористоводородная кислота и гастрин стимулируют функциональную активность секретина и холецистокинина (панкреозимина), так и непосредственно — повышая секреторную функцию ацинозных клеток (М. М. Богер, 1982; П. А. Бэнкс, 1982), так как в мембраны последних встроены рецепторы, чувствительные к нейротрансмиттерам и полипептидным гормонам.

Парасимпатическая часть вегетативной нервной системы и ее медиаторы, являясь стимуляторами желудочной секреции, в основном вызывают освобождение секретина, поэтому поджелудочный сок при парасимпатической стимуляции ПЖ богат гидрокарбонатом и водой, содержит небольшое количество ферментов.

Медиаторы симпатической части вегетативной нервной системы — адреналин и норадреналин — ингибируют секрецию ПЖ. Существует мнение, что, помимо опосредованного влияния на ПЖ, вегетативная нервная система оказывает свое воздействие путем изменения тока крови в сосудах микроциркуляторного русла ПЖ (Н. А. Скуя, 1982).

Секреция, обусловленная раздражением парасимпатической части вегетативной нервной системы, угнетается холинолитиками, под влиянием которых м-холинореактивные системы становятся нечувствительными к ацетилхолину. Атропин уменьшает количество секрета в единицу времени и активность ферментов ПЖ (В. Г. Владимиров, В. И. Сергиенко, 1986). Установлено, что он блокирует не синтез ферментов ПЖ, а только процессы секреции, то есть внутриклеточный транспорт гранул и их выброс в экболическую фазу. Вышесказанное подтверждается также торможением секреции ПЖ при ваготомии (А. Д. Головский, И. Т. Курцин, 1960) и возбуждением экзокринной функции стимуляторами м-холинреактивных систем, например пилокарпином (Н. К. Пермяков и соавт., 1973).

С момента попадания пищи в желудок наступает желудочная фаза панкреатической секреции. Механическое растяжение дна и привратниковой части желудка стимулирует высвобождение гастрина в привратниковой части и усиливает выделение хлористоводородной кис-

лоты париетальными клетками (C. T. Richardson и соавт., 1976). Кроме того, высвобождение гастрина происходит под действием продуктов переваривания белка (R. M. Preshaw и соавт., 1965). Имеются данные о стимулирующем влиянии кальция, находящегося в просвете кишки, на париетальные клетки желудка (K. H. Holtermuller и соавт., 1974).

Наиболее важна кишечная фаза секреции ПЖ, которая имеет главным образом гуморальную природу и зависит от высвобождения в основном двух кишечных гормонов: секретина и холецистокинина, хотя в настоящее время в регуляции функции ПЖ придают значение новым гормонам: гепато-, энтеро- и дуокринину, энтерогастрону, панкреатону. В регуляции функции ПЖ участвуют также нейропептиды — энкефалины и эндорфины, способные связываться с опиатными рецепторами клеток, оказывая, кроме аналгезирующего действия, регулирующее влияние на висцеральные системы (Н. А. Скуя, 1986; П. К. Климов, А. А. Фокина, 1987). К истинным гормонам, которые участвуют в регуляции кишечной фазы секреции ПЖ, относятся гастрин, соматостатин, гастроингибирующий и вазоактивный интестинальный полипептиды.

Секретин — полипептидный гормон, состоящий из 27 аминокислот. Молекулярная масса — 3035. Он активен при наличии полного аминокислотного состава. Выключение одной аминокислоты снижает активность гормона в 200 раз (В. В. Меньшиков, 1968). Секретин вырабатывается S-клетками, расположенными преимущественно в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки; их количество уменьшается по направлению к подвздошной кишке. Небольшое количество S-клеток имеется также в привратниковой части желудка. Высвобождается секретин из S-клеток под влиянием ионов водорода, которые, взаимодействуя с молекулой секретина, придают ей электрокинетические свойства, способствуя высвобождению гранул из клетки (J. E. Jorpes, V. Mutt, 1961). Таким образом, традиционно считается, что стимулятором выделения секретина является хлористоводородная кислота. Однако недавно показано, что этим же свойством обладают некоторые жирные кислоты, а также продукты расщепления пищевых жиров и белков (А. Л. Гребенев и соавт., 1983; H. T. Debas, M. I. Grossman, 1973; J. H. Meyer, R. S. Jones, 1974). Высвобождение секретина находится в прямой зависимости от pH дуоденального содержимого (начинается при pH 4,5 и продолжается до

pH 3,0). До недавнего времени считалось, что высвобождение секретина не зависит от введения в двенадцатиперстную кишку желчи и желчных кислот, однако обнаружено стимулирующее действие их, что связано с непосредственным влиянием компонентов желчи на эндокринные клетки, вырабатывающие секретин и холецистокинин (M. M. Forell и соавт., 1971).

Основным физиологическим механизмом действия секретина является усиление выработки воды, гидрокарбонатов ПЖ, секреции желчи печенью, торможение образования хлористоводородной кислоты париетальными клетками желудка. Считается, что секретин не стимулирует выработку ферментов ПЖ. Увеличение концентрации ферментов поджелудочного сока объясняется вымыванием ферментов из протоков ПЖ. Следует учесть потенцирующее действие секретина и холецистокинина (Ю. И. Рафес, П. Ф. Крышень, 1974; М. М. Богер, 1982). Вероятно, секретин увеличивает синтез цАМФ, а через него происходит стимуляция секреции гидрокарбонатов (W. Domschke, 1976).

Помимо вышеперечисленных физиологических возможностей, секретин способен стимулировать образование воды и электролитов печенью, расслаблять кардиальный сфинктер пищевода, тормозить моторно-эвакуаторную функцию желудка, секрецию хлористоводородной кислоты и гастрина, стимулировать сокращение привратника и выделение пепсина в желудке, уменьшать моторную активность толстой кишки, в больших дозах — способствовать повышению выделения инсулина и торможению выделения глюкагона (М. М. Богер, 1982). Увеличение концентрации секретина в крови у больных циррозом печени свидетельствует о нарушении инактивации секретина в гепатоцитах (В. В. Меньшиков, 1978).

Холецистокинин — полипептид, состоящий из 33 аминокислотных остатков общей массой 3919. Активный центр этого гормона расположен в С-терминальном конце молекулы. Холецистокинин вырабатывается I-клетками тонкой кишки (intermediate granule cells). Выработку этого гормона стимулируют жиры и в меньшей степени белки. Дискутируется вопрос о действии хлористоводородной кислоты на высвобождение холецистокинина. Большинство исследователей полагают, что хлористоводородная кислота стимулирует его высвобождение. Причем стимулирующее действие оказывается более длительным, чем соответствующий эффект секретина (М. М. Богер, 1976). По всей вероятности, высвобожде-

ние холецистокинина осуществляется также под влиянием нервной системы, так как при возбуждении парасимпатической части вегетативной нервной системы лекарственными препаратами секреция ферментов повышается (М. М. Богер, В. А. Корнилова, 1972). При внутривенном введении холецистокинина получают эффект, аналогичный таковому при раздражении блуждающего нерва; в результате секреции панкреациты опустошены и содержат лишь единичные гранулы зимогена (В. С. Маят, В. И. Рябов, 1969). Этот гормон способен также стимулировать желчеобразование, сократительную функцию желчного пузыря при одновременном расслаблении сфинктера печеночно-поджелудочной ампулы. Холецистокинин повышает также пролиферацию экзокринной части ПЖ, тормозит секрецию хлористоводородной кислоты и усиливает образование пепсиногена в желудке (Е. А. Шубникова, Г. Ф. Коротько, 1986). Как и секретин, он расслабляет кардиальный сфинктер пищевода и повышает тонус привратника, что вызывает замедленную эвакуацию пищи из желудка и способствует желудочному пищеварению (М. М. Богер, 1982). Гормон стимулирует секреторную и моторную деятельность тонкой и толстой кишок, что иногда приводит к такому распространенному заболеванию, как синдром раздраженной кишки (R. F. Harvey и соавт., 1978). Кальций опосредует действие холецистокинина на панкреациты. Инфузия кальция в двенадцатиперстную кишку вызывает выделение гормона. То же самое наблюдается при приеме пищи, богатой кальцием (Н. А. Скуя, 1986).

Гастрин — полипептид, состоящий из различного количества аминокислот. Различают от 3 до 6 форм его. Имеются 3 формы гастрина, представляющие собой полипептидные цепи с 13, 17, 34 аминокислотными остатками. Молекулярная масса различных форм гастрина колеблется от 2000 до 4000. Существует мнение о наличии еще одной формы гастрина — big — big. Однако, по-видимому, она связана с артефактом или конденсацией гастрина-34. Все формы гастрина оказывают одинаковое физиологическое и фармакологическое действие. Гастрин вырабатывается G-клетками слизистых оболочек желудка, двенадцатиперстной и тощей кишок, а также ПЖ. Из G-клеток он высвобождается в результате растяжения привратниковой части желудка, приводящего к раздражению блуждающего нерва, который оказывает непосредственное влияние на G-клетки. Сильное действие на высвобождение гастрина оказывают пищевые компо-

центы. Важное значение имеет ингибирующее воздействие на гастрин хлористоводородной кислоты и повышение его инкретирования при увеличении pH содержимого привратниковой части желудка более 3,0. Небольшие дозы гастрина стимулируют секреторную деятельность ПЖ с увеличенным дебитом ферментов и гидрокарбонатов (F. W. Hendriksen, H. Worning, 1969), подобно холецистокинину — ускоряют прохождение желчи по желчным протокам, подобно секретину — оказывают гидрохолеретическое действие, хотя и несколько слабее. Гастрин сенсибилизирует клетки дна желудка к другим стимуляторам, увеличивает содержание муцина в желудочном соке, оказывает трофическое действие, стимулируя пролиферацию клеток и синтез ДНК в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки и клетках ПЖ, является мощным стимулятором главных и париетальных клеток желудка (И. И. Дегтярева, В. Е. Кушнир, 1983). Механизм действия гастрина на ПЖ до конца не установлен. Можно полагать, что гормон влияет на ПЖ двумя путями: аналогично холецистокинину — непосредственно на панкреациты и опосредованно — через стимуляцию секреции хлористоводородной кислоты (M. P. Mahoney и соавт., 1968; O. H. Petersen, A. Berstad, 1971).

В регуляции функциональной деятельности ПЖ имеют значение и другие гормоны. Бомбезин усиливает секрецию ПЖ через стимуляцию холецистокинина. Гастроингибирующий полипептид, вазоактивный интестинальный полипептид, субстанция P и энкефалины усиливают секрецию тонкой кишки, гидрокарбонатов ПЖ и желчи. Гормоны паращитовидных желез, регулирующие уровень кальция в крови, оказывают на секрецию ПЖ разнонаправленное действие. Паратгормон стимулирует экзокринную функцию ПЖ, секрецию гастрина и кислотообразование в желудке, а кальцитонин снижает кислотообразование в желудке и концентрацию холецистокинина в крови, ингибируя экболическую и, в меньшей степени, гидрокинетическую функции ПЖ. Гормон химоденин усиливает образование химотрипсиногена ПЖ. Инсулин и глюкагон стимулируют внешнесекреторную функцию ПЖ за счет усиления синтеза и выработки амилазы панкреацитами (T. Kanno, A. Saito, 1976; M. Singh, 1980; M. Singh, A. Webster, 1981).

К гормонам, которые тормозят секрецию ПЖ, относятся антагонисты холецистокинина: PP-гормон, а также соматостатин и панкреатон (Е. А. Шубникова, Г. Ф. Коротько, 1986).

В регуляции функций ПЖ участвуют не только гастроинтестинальные гормоны, но и гормоны гипофиза, щитовидной железы и надпочечников. Гормональная регуляция функции ПЖ находится под контролем центральной нервной системы. Однако установлено, что высвобождение гастрина и РР-гормона осуществляется непосредственно под контролем нервной системы (Е. А. Шубникова, Г. Ф. Коротько, 1986). Высвобождение гормонов происходит по каскадному принципу и в начальном этапе этих каскадов можно наблюдать нервный компонент (П. К. Климов, 1976, 1979). Например, усиление блуждающим нервом высвобождения гастрина повышает образование хлористоводородной кислоты, которая, снизив pH дуоденального содержимого, стимулирует поступление секретина, холецистокинина и вазоактивного интестинального полипептида в кровь; последний гормон стимулирует высвобождение инсулина и глюкагона. Глюкагон и вазоактивный интестинальный полипептид тормозят высвобождение гастрина, а инсулин — усиливает (Е. А. Шубникова, Г. Ф. Коротько, 1986).

Взаимодействие элементов нейрогуморального контроля осуществляется путем высвобождения гормонов при нервной стимуляции или действии на рецепторы секреторных клеток. При этом на основании электронно-микроскопических исследований в нервных окончаниях можно регистрировать увеличение количества светлых холинергических пузырьков и уменьшение содержания адренергических гранул или наоборот (M. F. Kramer, C. Poort, 1968). На секреторную активность ПЖ гормоны влияют через сосудистые рецепторы и рецепторы, расположенные на цитоплазматической мембране панкреацитов. Так, установлено, что на панкреаците имеются панкреозиминовые рецепторы, чувствительные к холецистокинину, церулеину, пентагастрину; два вида рецепторов, опосредующих влияние вазоактивного полипептида и секретина, рецепторы для бомбезина, ацетилхолина, инсулина, глюкагона.

Нейрогуморальное воздействие на экзокринную функцию ПЖ взаимосвязано с ее кровоснабжением. Повышение секреторной активности ПЖ сопровождается усилением в ней кровотока. Установлено, что внутривенное введение секретина и холецистокинина, возбуждение блуждающих и чревных нервов, прием пищи вызывают в ПЖ сосудистую реакцию, которая предшествует секреторной реакции, и в которой, вероятно, участвуют как гастроингибирующий полипептид, так и тканевые гормоны — бра-

дикинин, простагландины, ангиотензин (В. Г. Владимиров, В. И. Сергиенко, 1986).

При выработке ферментов ПЖ наблюдаются обратные связи. Так, трипсин, выделившийся в двенадцатиперстную кишку или введенный в нее, уменьшает объем панкреатического сока и концентрацию в нем белка. Добавление ингибитора трипсина в дуоденальное содержимое сопровождается стимуляцией панкреатической секреции (Г. Ф. Коротько и соавт., 1974; I. Ihse и соавт., 1979).

При взаимодействии гормонов с рецепторами отмечается внутриклеточное повышение уровня свободного кальция, цАМФ и цГМФ. Ионы кальция принимают участие во многих процессах гормональноклеточных взаимодействий, в биосинтезе и секреции гормонов, экзоцитозе секреторных гранул через апикальную плазмолемму. Особое значение имеет распределение вне- и внутриклеточного кальция при секреторном ответе панкреацита на стимуляцию ацетилхолином, церулеином, бомбезином. При отсутствии внеклеточного кальция стимуляция клеток этими гормонами приводит к очень короткому секреторному ответу. А добавление кальция во внеклеточное пространство сопровождается немедленным возобновлением секреторного процесса (V. V. A. M. Schreus и соавт., 1976; O. H. Petersen, N. Iwatsuki, 1978). Поступление кальция в клетку и выход из нее сопровождаются увеличением секреторного эффекта в панкреацитах, что зависит от проницаемости мебран для кальция. Взаимодействие гормонов с рецепторами приводит к высвобождению фосфатидилинозитола из клеточной мембраны. Кальций связывается с фосфатидилинозитолом и высвобождается в цитозоль. Свободный кальций вытесняется из цитозоля АТФ-зависимым кальциевым насосом и Na-зависимым кальциевым транспортом (H. Solze, I. Schultz, 1980). Таким образом, происходит выход кальция из клетки при уменьшении проницаемости плазматической мембраны. В случае прекращения стимуляции происходит ресинтез фосфатидилинозитола, восстановление его кальцийсвязывающей способности и одновременно фонда мембраносвязанного кальция.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что секреция ПЖ происходит под влиянием нервных механизмов, которые действуют через высвобождение кальция в панкреацитах, первично связанного с ацетилхолином и опосредованного гормонами (Е. А. Шубникова, Г. Ф. Коротько, 1986).

Вопросы регулирующего влияния цАМФ и цГМФ на секрецию ПЖ заслуживают отдельного внимания. цАМФ и цГМФ, а также их дибутирилпроизводные стимулируют секрецию ПЖ. Установлено, что аденилатциклазная активность подчиняется гормональной регуляции. Под действием секретина и вазоинтестинального полипептида происходит увеличение аденилатциклазной активности, а под влиянием холецистокинина и ацетилхолина — ингибирование активности аденилатциклазы. Увеличение количества цАМФ сопровождается повышением выработки ферментов и бикарбонатов, однако нарастание скорости секреции ферментов ПЖ значительно отстает от повышения содержания цАМФ. Холецистокинин и ацетилхолин, ингибируя аденилатциклазную активность, увеличивают концентрацию цГМФ и приводят к повышению секреции белков панкреацитами. Под влиянием цГМФ происходит слияние плазмолеммы и мембран секреторных гранул, что является отражением увеличения секреции ферментов панкреацитами. Установлено, что цАМФ и цГМФ без кальция не играют существенной роли в регуляции секреции ферментов (M. Singh, 1979). P. D. Webster в 1978 г. предложил схему участия циклических нуклеотидов в качестве вторичных мессенджеров при воздействии гормонов на панкреациты. Таким образом, взаимодействие гормонов с рецепторами на панкреацитах сопровождается увеличением содержания внутриклеточного свободного кальция, цАМФ и цГМФ.

В регуляции секреции ферментов главную роль играет белок кальмодулин, находящийся в различных частях клетки (W. G. Cheung, 1980). Он неактивен и активируется ионами кальция. Активный кальмодулин взаимодействует с фосфодиэстеразой цАМФ. Кальций очень важен для сопряжения возбуждения и секреции в клетке. На панкреацитах показано, что образование энзимов осуществляется двумя механизмами (R. T. Jensen, J. D. Gardner, 1981). Первый механизм — связывание стимулятора с рецепторами, мобилизующими высвобождение клеточного кальция, который находится в невозбужденной клетке в мембранах секреторных гранул, плазмолемме, мембранах органелл и в меньшем количестве в цитоплазме. При выделении ацетилхолина, что является отражением первичной стимуляции, а также действии холецистокинина, инсулина происходит выход кальция из триггерного мембранного фонда, где он связан с фосфатидилинозитолом, и концентрация кальция в цитозоле резко возрастает (J. Schultz и соавт., 1981). Второй механизм —

связывание гормона с мембранными рецепторами клетки, активирующими аденилатциклазу фермента, катализирующего образование в клетке цАМФ, который взаимодействует с протеинкиназой, что приводит к фосфорилированию белка и усилению секреции. Эти два механизма по своим стадиям отделены друг от друга, а стимуляторы, вызывающие высвобождение кальция, не влияют на количество цАМФ, но увеличивают содержание цГМФ. В последующих стадиях возможно взаимодействие этих механизмов и окончательный эффект стимуляции может быть больше, чем при сумме взаимодействия двух процессов (Е. А. Шубникова, Г. Ф. Коротько, 1986). Следует отметить, что путь кальция в клетку может идти через АТФ-зависимые кальциевые насосы, а молекулы белка липидной мембраны, взаимодействуя между собой, образуют поры для прохождения кальция. Таким образом, кальций проходит в клетку посредством насосов через поры — кальциевые каналы (Г. А. Лангер и соавт., 1981) или с помощью носителя фосфатидилинозитола.

Влияние пищи на экзокринную функцию ПЖ. Под пищеварением понимают сложный процесс трансформации принятой пищи, в результате которой ее компоненты, сохранив энергетическую и пластическую ценность, должны утратить видовую специфичность, приобрести свойства быть усвоенными организмом и включенными в его нормальный обмен веществ. Физические изменения пищи состоят в механической обработке, размельчении, набухании, растворении; химические — в последовательной деградации питательных веществ в результате действия на них компонентов пищеварительных соков. Основной сущностью собственно пищеварения является деполимеризация питательных веществ под влиянием гидролитических ферментов. Последние являются необходимым компонентом секретов пищеварительных желез желудка, ПЖ и щеточной каймы тонкой кишки (цит. по Е. А. Шубникову, Г. Ф. Коротько, 1986).

Наиболее сильным и физиологическим стимулятором внешнесекреторной функции ПЖ является пища. У людей с фистулой ПЖ после приема пищи интенсивная секреция ПЖ наблюдается в течение 3 ч, достигая максимума через 90 мин. Пища оказывает свое влияние через нервную систему и особенно гуморальным путем (М. М. Богер, 1982).

По данным P. D. Webster и соавторов (1972), уже через 96 ч от начала голодания в ПЖ крыс наступают атрофические изменения с нарушением белковосинтети-

ческих и секреторных процессов в клетке. Эти изменения обратимы и через 96 ч после начала приема пищи функциональное состояние ПЖ нормализуется.

Твердая и калорийная пища дольше задерживается в желудке, поэтому переваривание ее сопровождается более длительным выделением панкреатических ферментов, чем жидкой. На этом наблюдении основаны диетические рекомендации при лечении рецидивов панкреатита, состоящие в том, что пища должна быть малокалорийной, жидкой, в основном содержать углеводы, минимальное количество жиров и белков (П. А. Бэнкс, 1982).

Действие пищевых нутриентов на ПЖ различно. Качество принимаемой пищи влияет на количество и состав секрета ПЖ. Наиболее сильное действие оказывают жиры, которые дают экболический и гидрокинетический эффект. Действие жиров на ПЖ опосредуется через высвобождение из I-клеток слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки холецистокинина. Причем стимулирующее действие жира на секрецию ПЖ возрастает по мере увеличения количества атомов углерода в жирных кислотах жиров.

Белки и пептоны также стимулируют секрецию ферментов ПЖ, слабо влияя на гидрокинетическую функцию ее, то есть на выделение воды и электролитов. Смесь эссенциальных аминокислот, введенная в двенадцатиперстную кишку, вызывает значительное повышение уровня холецистокинина в крови при небольшом увеличении концентрации секретина (H. Meyer, L. N. Way, 1970). При внутривенном введении аминокислоты не влияют на функцию ПЖ, что указывает на гормональный механизм действия их при введении в двенадцатиперстную кишку (M. J. Grossmann, 1977).

Низкомолекулярные растворы моно- и дисахаридов стимулируют секреторную деятельность ПЖ, а введенные в двенадцатиперстную кишку концентрированные растворы глюкозы снижают секрецию ПЖ и желчевыделение. Это можно объяснить воздействием моно- и дисахаридов на энтероглюкагон, который ингибирует высвобождение холецистокинина и секретина (M. M. Forell, 1976). Пища, богатая углеводами, стимулирует выработку амилазы (М. М. Богер, 1982).

Фармакологическая регуляция секреции ПЖ. Фармакологические агенты могут влиять на транспорт и выработку дигестивных энзимов. Так, M. Singh, O. Black и P. D. Webster (1973), используя радиоиммунологические методы, пришли к выводу, что тетрациклин и амфо-

терицин В ухудшают транспорт меченых белков в зимогеновые гранулы, а также поступление их в протоки ПЖ. Лидокаин увеличивает количество немеченых белков в протоках ПЖ и значительно уменьшает секрецию меченых.

При электронно-микроскопическом исследовании установлено, что фторурацил может снижать синтез белка и блокировать секрецию панкреацитов, чем объясняется его антиметаболическое действие, снижение экболической функции ПЖ (D. W. J. Geewater, A. Lepage, 1979).

Резерпин уменьшает секреторный ответ панкреацитов на холецистокинин, так как инициирует обратную связь между накоплением белка в гранулах и синтезом его в мембранах гранулярного эндоплазматического ретикулума. В результате этого уменьшается высвобождение гранул из секрета, что влечет за собой снижение синтеза секреторных белков в гранулярной эндоплазматической сети. Наблюдаемое уменьшение высвобождения гранул у больных, леченных резерпином, подобно снижению экзокринной функции ПЖ при кистозном фиброзе (M. E. Setser и соавт., 1979).

Установлено, что этанол изменяет секрецию ПЖ как in vivo, так и in vitro (P. D. Webster, 1975). В эксперименте показано, что он ингибирует секрецию амилазы, вызванную холецистокинином, секретином, карбахолом и вазоактивным интестинальным полипептидом. Этанол потенцирует уменьшение аденилатциклазной активности и клеточного цАМФ, инициированных секретином. Большие концентрации спиртов, имеющих больше, чем два углеродных атома, тормозят стимулирующее влияние секретина или вазоактивного интестинального полипептида на аденилатциклазную систему. Эти спирты оказывают также отрицательное действие на функцию мембран (E. R. Uhlemann, 1979).

Следует учитывать, что этиловый спирт может воздействовать на секрецию ПЖ посредством различных механизмов. Он метаболизируется в ПЖ. Последняя содержит определенное количество алкогольдегидрогеназы, которая отличается от печеночной тем, что не является цитозольной. При острой и хронической интоксикации этанолом резко уменьшается образование триглицеридов в ПЖ. Продукт метаболизма этанола ацетальдегид также может резко изменять секрецию ПЖ. Небольшие дозы спирта увеличивают образование гастрина через холинергический механизм, что способствует кислотообразованию в желудке и усилению секреции ПЖ. Этиловый

спирт в небольших дозах является стимулятором, а в больших — ингибитором секреции ПЖ. Причем небольшие дозы этанола стимулируют выброс ферментов ПЖ, а не гидрокарбонатов и воды. Стимулирующее действие этилового спирта на ПЖ подавляется атропином, ганглиоблокаторами и ваготомией (H. Sarles, 1985). Отмечено, что ежедневный прием небольших доз этанола (от 20 до 80 г этилового спирта) вызывает привыкание к нему и ингибирующий эффект этанола на секрецию ПЖ исчезает (H. Sarles, 1985).

Внутривенное введение крысам холинэстеразного ингибитора диазинона в сочетании с секретином приводит к развитию острой гиперамилаземии, интерстициального отека ПЖ и вакуолизации клеток. Однако предварительное введение атропина устраняет эти явления (T. D. Dressel и соавт., 1979). На основании данных, полученных при снижении давления в протоке ПЖ, сделано заключение, что в холинергической модели острого панкреатита гиперамилаземия и липаземия связаны с давлением в протоке ПЖ и это не имеет отношения к интерстициальному отеку и патологии панкреацитов (T. D. Dressel и соавт., 1980).

Внутриартериальное введение мускарина приводит в эксперименте к развитию острого панкреатита.

Холиндефицитная и этионинобогащенная диета в эксперименте приводит к повреждению ПЖ и возникновению острого геморрагического панкреатита. Такая диета вызывает резкое увеличение количества ферментов в панкреатическом соке и усиление их секреции. Оба фактора, способствующие проницаемости клеточных и субклеточных мембран, приводят к увеличению секреции ПЖ и активации ее ферментов внутриорганно (N. H. Rao, B. Lombardi, 1976).

Показано, что в клинических условиях малые дозы кортикотропина, гидрокортизона и преднизолона стимулируют, а большие — угнетают внешнесекреторную деятельность ПЖ, воздействуя при этом в основном на экболическую, а не на гидрокинетическую ее функцию (Г. Г. Назарова, Л. С. Фолина, 1970; Л. И. Геллер, 1977).

Глава 2

КЛАССИФИКАЦИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

Острый и хронический панкреатиты — воспалительные заболевания ПЖ, отдельные формы которых нередко имеют различный патогенез, клинические проявления, диагностические показатели и лечебную тактику.

В основу современной классификации положена классификация панкреатита, принятая более 20 лет назад в Марселе, которая выделяет четыре основные группы панкреатита: острый, острый рецидивирующий (с клиническим и биологическим восстановлением ПЖ), хронический рецидивирующий (хронический панкреатит с острыми атаками, подобными острому панкреатиту), хронический (с анатомическими или функциональными поражениями ПЖ).

На II Международном симпозиуме по проблеме панкреатита, состоявшемся в Марселе в 1983 г., были выделены два клинико-морфологических варианта хронического панкреатита. 1. Хронический панкреатит, характеризующийся локальным некрозом с сегментарным или диффузным фиброзом, наличием или отсутствием конкрементов, деструкцией экзокринной ткани, расширением протоков ПЖ, клеточной воспалительной инфильтрацией, часто — с формированием псевдокист. Панкреатические островки при этой форме хронического панкреатита поражаются относительно мало. Описанные изменения ПЖ приводят к прогрессирующему снижению экзо- и эндокринной функций, что может происходить и после устранения этиологических факторов заболевания. 2. Хронический обструктивный панкреатит, характеризующийся расширением протоков ПЖ, атрофией, диффузным фиброзом ее проксимальнее места окклюзии. Некоторые авторы выделяют макро- и микронодулярные поражения ПЖ, подобные изменениям при заболеваниях печени. В качестве самостоятельной формы 1-го варианта хронического необструктивного панкреатита выделен хронический кальцифицирующий панкреатит, патогенез которого связан с деструкцией и последующей кальцификацией паренхимы ПЖ. На симпозиуме подчеркнуто, что данный вид панкреатита является необструктивным, поскольку кальцинаты расположены вне протоков ПЖ.

Отличие острого и хронического рецидивирующего панкреатита состоит в том, что после острого панкреатита происходит полное восстановление ткани ПЖ, а хронический рецидивирующий панкреатит сопровождается остаточными структурно-функциональными нарушениями. Таким образом, хронический панкреатит сопровождается необратимыми изменениями. Важно уяснить себе, что хронический гепатит означает персистирующий процесс, который не всегда сопровождается необратимыми изменениями в печени, в то же самое время хронический панкреатит совершенно четко обозначает необратимые изменения в ПЖ (M. Sarner, P. B. Cotton, 1984).

Под острым панкреатитом можно понимать воспалительно-некротическое поражение ПЖ, развивающееся вследствие ферментативного аутолиза. В настоящее время предложено свыше сорока классификаций острого панкреатита. На V Всероссийском съезде хирургов (1978) рекомендована следующая классификация острого панкреатита: отечный интерстициальный панкреатит; жировой панкреонекроз; геморрагический панкреонекроз; гнойный панкреатит.

Эта классификация основана на морфологическом принципе и не подчеркивает других аспектов заболевания, необходимых для выбора лечебной тактики.

Некоторые клиницисты для оценки течения острого панкреатита выделяют три фазы заболевания: энзимной токсемии; временной ремиссии; секвестрации и гнойных осложнений.

Классификация острого панкреатита по степени тяжести (A. Hollander и соавт., 1982; в нашей модификации) представлена в табл. 1.

Н. А. Скуя (1986) на основании многолетних наблюдений выделяет затяжной (протрагированный) острый панкреатит, который аналогичен тяжелому персистирующему или подострому панкреатиту, выделяемому П. А. Бэнксом (1982).

Затяжной острый панкреатит по существу представляет собой острый панкреатит, но только с хроническими осложнениями. В его основе лежат остатки воспаления или некроза — инфильтрат, секвестр, флегмона, псевдокиста (или киста). По мнению автора, затяжной острый панкреатит — «рабочий» диагноз, который помогает практическому врачу назначать интенсивное лечение, проводить наблюдение за больным и осторожное его обследование. Примером поспешного обследования и лечения больного могут служить проведение эндоскопической

Таблица 1. **Классификация острого панкреатита**

Степень тяжести панкреатита	Клинические признаки	Биохимические нарушения
1-я, отечный панкреатит	Жалобы: боль в надчревной области (+) рвота (±) Физические данные: болезненность в надчревной области (+) напряжение мышц живота (+) желтуха (+) нормальное артериальное давление тахикардия (до 100 в 1 мин)	Отсутствие значительных изменений концентрации глюкозы, кальция и мочевины в крови, гематокрита; гиперамилазурия, гиперлипаземия, гиперамилаземия, гипертрипсинемия Наличие ПРФ в крови (+) С-реактивный белок (+) Уменьшение концентрации α_2-макроглобулина в крови
	Течение: быстрое выздоровление под влиянием лечения	Нормализация изменений под влиянием лечения
2-я, ограниченный панкреатонекроз	Жалобы: боль в надчревной области (++) рвота (±) Физические данные: диффузная болезненность живота с максимальной чувствительностью в надчревной области (++) напряжение мышц живота (+) метеоризм (+) кишечная непроходимость (+) желтуха (++) легкая артериальная гипотензия (13,3 кПа, или 100 мм рт. ст.) тахикардия (более 100 в 1 мин) лихорадка (температура тела 38 °С) Течение: незначительное улучшение состояния под влиянием лечения или без изменений	Гипергликемия (нерезко выраженная), гипокальциемия, повышение азотемии, гиперамилаземия, гиперамилазурия, гиперлипаземия, гипертрипсинемия Наличие ПРФ в крови (++) С-реактивный белок (++) Лейкоцитоз $>15 \cdot 10^9$/л Гематокрит <30 % Уменьшение концентрации α_2-макроглобулина в крови Перитонеальный экссудат — коричневатая жидкость, богатая энзимами Незначительное изменение нарушенных показателей несмотря на проводимое лечение
3-я, диффузный панкреатонекроз	Жалобы: как при 2-й степени тяжести Физические данные:	Гипергликемия (выраженная), гипокальциемия (выраженная), метаболический ацидоз,

Степень тяжести панкреатита	Клинические признаки	Биохимические нарушения
	шок (++) олигурия (++) дыхательная недостаточность (++) энцефалопатия желудочно-кишечное кровотечение (+) артериальная гипотензия (менее 13,3 кПа, или 100 рт. ст.) тахикардия (140 в 1 мин) лихорадка (температура тела выше 38 °С) Течение: прогрессирующее ухудшение несмотря на проводимое лечение	гипоксия и гипокапния, гиперамилаземия, гиперлипаземия, трипсинемия, наличие ПРФ в крови, гипертрансаминаземия, повышенная азотемия гематокрит <30 % лейкоцитоз $>20 \cdot 10^9$/л Прогрессирующее ухудшение показателей несмотря на проводимое лечение
4-я тотальный панкреатонекроз	Исчезновение жалоб, нарастание интоксикации	Уменьшение ферментемии, нарастание ацидоза

ретроградной холангиопанкреатографии, которая может помешать начинающемуся процессу восстановления, либо преждевременная операция по поводу псевдокисты, которая со временем может рассосаться.

Имеется большое количество классификаций хронического панкреатита, что обусловлено многообразием этиологических факторов этого заболевания, недостаточной ясностью многих вопросов патогенеза.

Как полагают М. И. Кузин и соавторы (1985), прежде всего необходимо выделять первичный и вторичный панкреатит (табл. 2). При первичном панкреатите ПЖ является первичным и основным объектом поражения и лишь после этого в патологический процесс вовлекаются смежные органы. Вторичный панкреатит, по мнению авторов, как правило, является следствием поражения желчных протоков пищеварительного аппарата (холецистит, дискинезия желчных протоков, язвенная болезнь, описторхоз, лямблиоз), сосудов и эндокринной системы.

До сих пор не утратила своего значения классификация хронического панкреатита, предложенная А. А. Шелагуровым (1970). Автор выделяет: рецидивирующий панкреатит, для которого характерно развитие приступов по типу острого панкреатита (наиболее частая форма);

Таблица 2. **Классификация хронического панкреатита по этиологическому и патогенетическому принципу (М. И. Кузин и соавт., 1985)**

	Патогенетические типы панкреатита		
	первичный	посттравматический	вторичный
Этиологические разновидности панкреатита	Алкогольный. Обусловленный нарушением питания Лекарственный панкреатит. Вызванный нарушением обмена веществ Неустановленной этиологии	В связи с открытой травмой ПЖ Вследствие тупой травмы ПЖ После интраоперационных повреждений ПЖ Обусловленный эндоскопической ретроградной панкреатохолангиографией (ЭРПХГ)	Холангиогенный, в том числе: лимфогенный холецистопанкреатит, обусловленный холедохолитиазом, при папиллостенозе При заболеваниях пищеварительного тракта, в том числе: при первичном и вторичном дуоденостазе, дуоденальных дивертикулах, язвенной болезни, при хроническом колите При окклюзии ветвей брюшной аорты При эндокринопатиях Вызванный другими этиологическими факторами

болевую форму, характеризующуюся упорным болевым синдромом без выраженных болевых кризов; хронический склерозирующий панкреатит с нарушением внешнесекреторной функции ПЖ; псевдотуморозную форму (желтушную) хронического панкреатита; латентную форму, при которой нарушается прежде всего экзокринная функция ПЖ.

Трудно согласиться с выделением латентной формы хронического панкреатита, при которой ярким клиническим признаком заболевания является нарастающая внешнесекреторная недостаточность ПЖ, проявляющаяся диареей, синдромами малдигестии и мальабсорбции и, таким образом, общей гипотрофией, витаминной недостаточностью, функциональными изменениями нервной системы. Если и признавать существование латентной формы хронического панкреатита, то под ней следует понимать субклиническую стадию заболевания, которая может быть диагностирована лишь в определенном проценте случаев на основании инструментальных, морфологи-

ческих и лабораторных методов исследования с использованием стимуляторов функциональной активности ПЖ.

Некоторые исследователи (А. Я. Губергриц, 1985) выделяют инкреторный панкреатит, при котором патологический процесс развивается преимущественно в хвосте ПЖ, вследствие чего возникает сахарный диабет, и постхолецистэктомический.

Ряд авторов (Ю. А. Нестеренко и соавт., 1990) используют морфологическую классификацию хронического панкреатита, выделяя четыре его формы. Наиболее часто встречается кальцифицирующий панкреатит, на который приходится почти 50 % всех случаев данной патологии. Эта форма характеризуется (наряду с очаговой или сегментарной дистрофией и атрофией ПЖ) несистемным склерозом, наличием кальциевых и белковых отложений, меловых камней. Вторая форма — обструктивный панкреатит, отличающийся диффузной атрофией и фиброзом паренхимы ПЖ. Третья форма — воспалительный панкреатит, при котором диффузный фиброз возникает на фоне воспалительной инфильтрации мононуклеарами. Четвертая форма — groove-панкреатит: патологический очаг располагается между головкой ПЖ, двенадцатиперстной кишкой и общим желчным протоком.

В. Т. Ивашкин и соавторы (1990) предложили свою модификацию классификации хронического панкреатита, на наш взгляд дискутабельную и альтернативную. Она основана на выделении вариантов хронического панкреатита по морфологическим признакам и клиническим проявлениям. По морфологическим признакам авторы выделяют интерстициально-отечный, паренхиматозный, фиброзно-склеротический (индуративный), гиперпластический (псевдотуморозный) и кистозный варианты; по этиологии — билиарно-зависимый, алкогольный, дисметаболический, инфекционный, лекарственный, идиопатический; по клиническим проявлениям — болевой, гипосекреторный, астено-невротический, латентный, сочетанный; по характеру клинического течения — редко рецидивирующий; с постоянно присутствующей симптоматикой хронического панкреатита.

Несмотря на то что клинические и этиологические классификации хронического панкреатита охватывают все его группы и используются при изучении заболевания в педагогическом процессе, все же они не совсем удобны для употребления в практическом здравоохранении и не лишены значительных недостатков. Требуется создание простой и удобной для пользования классификации хро-

нического панкреатита. Мы предлагаем следующую рабочую классификацию хронического панкреатита (И. И. Дегтярева, 1989; И. И. Дегтярева и соавт., 1990).

I. Хронический рецидивирующий панкреатит

1. Стадии: а) обострения (клинически наблюдается панкреатическая колика, морфологически — аутолиз ткани ПЖ), б) неполной ремиссии, в) ремиссии (отсутствие болевого синдрома).

2. Течение: (определяется тяжестью течения очередного рецидива и частотой рецидивов): легкое, среднее, тяжелое.

II. Хронический панкреатит

1. Наличие обструкции в протоках ПЖ: а) с обструкцией, б) без обструкции.

2. Стадии: а) рецидива (наличие очагов аутолиза на фоне диффузного фиброза и экзокринной недостаточности ПЖ), б) обострения (болевой синдром зависит от повышенного давления в протоках ПЖ в связи с наличием обструкции в них при погрешностях в диете, может быть связан с метеоризмом, дистальным колитом и т. д.), в) ремиссии (без боли, но с экзокринной, а иногда и эндокринной недостаточностью ПЖ).

3. Течение в зависимости от количества сохраненной паренхимы, а также тяжести экзо- и эндокринной недостаточности ПЖ: легкое, среднее, тяжелое.

III. Хронический вторичный (гастрогенный) панкреатит

1. Течение: легкое, среднее, тяжелое.

IV. Хронический кальцифицирующий панкреатит обструктивный и необструктивный.

Классификация данной формы по стадиям и тяжести течения не отличается от таковой хронического панкреатита.

В понятие «хронический вторичный панкреатит» вкладывается постепенное снижение экзо-, а иногда и эндокринной функции ПЖ (вплоть до панкреатической ахилии), возникающее при хроническом атрофическом гастрите (тип А) в декомпенсированной фазе. По современным представлениям, при хроническом гастрите с резко сниженной кислото- и пепсинообразующей функцией (ахилическом) в компенсированную фазу пищеварение происходит за счет временного компенсаторного повышения экзокринной функции ПЖ. В субкомпенсированную фазу при снижении экзокринной функции ПЖ пищеварение поддерживается за счет ее ферментов (кишечный тип пищеварения) благодаря их забрасыванию в желудок при ахлоргидрии в результате дуоденогастрального рефлюкса, который в данном случае можно рассматривать как компенсаторный (В. А. Горшков и соавт., 1989). При глубоких атрофических процессах в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки снижаются количество и функция секретин- и панкреозиминсекретирующих клеток. В дальнейшем может развиться значительное

угнетение секреции ПЖ (гипохилия вплоть до ахилии) и тогда наступает декомпенсированная фаза атрофического гастрита — развивается гастропанкреатический синдром сначала легкой, средней, а затем тяжелой степени. Вероятно, термин «хронический панкреатит, возникающий вследствие хронического атрофического гастрита декомпенсированной фазы» не совсем удачный. Правильнее называть его панкреатической гипо- или ахилией либо гастропанкреатическим синдромом. При наличии синдромов недостаточности кишечного пищеварения и всасывания развивается также гастроэнтеральный синдром. В совокупности — это синдром недостаточности главных пищеварительных желез.

Хронический обструктивный кальцифицирующий панкреатит сопровождается образованием камней в протоках ПЖ, возникает на фоне предшествующих хронического рецидивирующего и хронического панкреатита, часто алкогольной этиологии, связан с повышением вязкости секрета ПЖ и концентрации ионов кальция, снижением концентрации panreatie stone protein (PSP). Заболевание сопровождается выраженным постоянным болевым синдромом с эпизодами панкреатической колики. В зависимости от тяжести течения нарастает экзо- и эндокринная недостаточность ПЖ. Диагноз верифицируется ультразвуковым исследованием (УЗИ), рентгеновской компьютерной томографией (РКТ). Основное лечение данной формы панкреатита — хирургическое.

Хронический необструктивный кальцифицирующий панкреатит возникает как один из вариантов исхода очагового панкреонекроза наряду с фиброзом и образованием псевдокист (отложения солей кальция), является исходом острого рецидивирующего и хронического рецидивирующего панкреатита.

Образование камней в паренхиме ПЖ (обычно в головке) до определенного времени может протекать бессимптомно, без особых жалоб больного. Однако учитывая, что хронический необструктивный кальцифицирующий панкреатит обычно алкогольной этиологии, обострение его часто сопровождается панкреонекрозом. Поэтому при обнаружении данной формы панкреатита больных необходимо направлять к хирургу. Диагноз хронического необструктивного кальцифицирующего панкреатита ставится на основании данных УЗИ, РКТ и обзорной рентгенографии.

Примеры диагнозов

1. Хронический рецидивирующий панкреатит в стадии обострения, течение средней тяжести. Заболевание сопровождается панкреатической коликой (жалобы на боль в животе, тошноту, рвоту). Наблюдаются кожные симптомы — синюшные пятна, желтуха, красные «капельки»; болезненность при пальпации области ПЖ. Данные УЗИ и КТ: чаще всего отек ПЖ на фоне очагов фиброза органа. Лабораторные данные: острофазовые показатели — повышение содержания α_2-глобулинов в крови, гиперамилаземия, гиперлипаземия, гипертрипсинемия, наличие ПРФ вследствие выхода в кровь активных протеаз, снижение уровня α_2-макроглобулина (ингибитора трипсина), повышение трансаминазной активности крови. Лечение: нулевая диета, затем диета 5п, антациды, ингибиторы протеаз, антигипоксанты (пентоксифиллин, или трентал, кавинтон, рибоксин), антиметаболиты типа фторурацила, рибонуклеаза, H_2-блокаторы рецепторов гистамина, холинолитики типа гастроцепина, метоклопрамид (реглан, церукал), ципрогептадин (перитол), сульпирид, антациды, спазмолитики, кратковременно препараты ферментов ПЖ для угнетения выработки ее ферментов, токоферола ацетат для стабилизации клеточных мембран и снижения аутолитических процессов.

2. Хронический рецидивирующий панкреатит в стадии стихающего обострения (неполной ремиссии). Отмечается уменьшение клинических проявлений панкреатита (стихание боли, исчезновение тошноты, рвоты), что дает возможность расширить диету, пальпаторно сохраняются симптомы панкреатита. Данные УЗИ и КТ: отек ПЖ уже может не определяться, очаги фиброза остаются. Лабораторные данные: уменьшение или исчезновение острофазовых показателей крови и мочи. Лечение: диета 5п, ингибиторы протеаз типа аминокапроновой кислоты, антибрадикининовые препараты — пармидин (продектин), анальгин, баралгин, таблетированные спазмолитики, метоклопрамид, при необходимости — антациды, H_2-блокаторы рецепторов гистамина, холинолитики, антигипоксанты — кавинтон, пентоксифиллин, ксантинола никотинат.

3. Хронический рецидивирующий панкреатит в стадии ремиссии, течение средней тяжести. В данный период жалоб нет. Было три рецидива за весь период заболевания (длится 3 года). Лабораторные данные: отсутствие острофазовых показателей в крови и моче. УЗИ и КТ: имеются очаги фиброза, признаки отека ПЖ отсутствуют. Концентрация панкреатических ферментов в дуоденальном содержимом в норме или имеет тенденцию к снижению. Лечение: соблюдение диеты, отказ от вредных привычек, санаторно-курортное лечение.

4. Хронический панкреатит средней тяжести в стадии ремиссии. Отсутствует болевой синдром. Выражена внешнесекреторная недостаточность ПЖ (метеоризм, диарея), иногда отмечаются потеря массы тела, дисбаланс витаминов. Лабораторные данные: отсутствие острофазовых показателей в крови, может быть гипоферментемия в крови и моче. В дуоденальном содержимом отмечается снижение активности ферментов ПЖ, концентрации гидрокарбонатов, а иногда и объема панкреатического сока. Анализ кала: нейтральный жир (от 5 до 10 капель), непереваренная клетчатка, амилорея (зерна крахмала), азоторея (мышечные волокна). Данные УЗИ, КТ: ПЖ уплотнена, может быть уменьшена в размерах, очаги фиброза в паренхиме. Лечение: диета 5п с добавлением свежих тертых овощей при их переносимости (морковь — борьба с дисбактериозом), ферменты, поливитамины (эссенциале и др.), иммуностимуляторы — спленин, нуклеинат натрия, сухие дрожжи, антигипоксанты.

5. Хронический панкреатит средней тяжести в стадии обострения. На фоне всех симптомов экзокринной недостаточности ПЖ присутствует болевой синдром, который чаще всего связан с повышенным давлением в ее протоках. Наличие экзокринной недостаточности подтверждается исследованием панкреатических ферментов в дуоденальном содержимом и копрограммы. Лабораторные исследования крови и мочи: отсутствие острофазовых показателей, возможна базальная и стимулированная гипоферментемия. Данные УЗИ и КТ: очаги фиброза, уплотнение и уменьшение или увеличение размеров органа. Лечение: диета 5п с учетом возможного дисбиоза толстой кишки, спазмолитики, селективные м-холинолитики, при переносимости — метоклопрамид (может усилить понос за счет повышения эвакуаторно-моторной функции тонкой кишки), заместительная ферментная терапия, поливитамины (аэвит, цервитал), иммуностимуляторы, антигипоксанты.

6. Хронический обструктивный панкреатит средней тяжести в стадии обострения. Присутствует болевой синдром, временами выраженный (по типу колики), особенно после погрешностей в диете, подъеме тяжестей, употреблении слишком горячей или холодной пищи. Признаки внешнесекреторной недостаточности: метеоризм, диарея и др. В крови и моче отсутствуют острофазовые показатели, может быть нормо- и даже гипоферментемия. В дуоденальном содержимом снижены концентрация панкреатических ферментов, объем сока. Копрограмма отражает экзокринную недостаточность. Данные УЗИ и КТ указывают на наличие обструкции в протоках ПЖ — сужение, камни и т. д. Данные ЭРХТ и селективной ангиографии подтверждают наличие обструкции в протоках ПЖ. Определяется также жировая инфильтрация печени. Лечение консервативное, при необходимости — хирургическое, диета 5п с резким ограничением продуктов, обладающих холеретическим свойством, четкое соблюдение трехчасовых (не более) перерывов между едой, избегать переедания; спазмолитики, селективные м-холинолитики, ципрогептадин, при переносимости — метоклопрамид или сульпирид, заместительная ферментная терапия, иммуностимуляторы, антигипоксанты.

7. Хронический панкреатит, тяжелое течение, вне обострения (стадия ремиссии). Вторичный сахарный диабет. Болевого синдрома нет. Жалобы больных на незначительные сухость во рту, тошноту, отрыжку. Выраженная диарея, не прекращающаяся на фоне заместительной терапии (препаратов типа панзинорма), метеоризм, обильные испражнения (большой панкреатический стул), потеря массы тела, явления дисбаланса витаминов, склонность к аллергическим реакциям и инфекционным заболеваниям, астеновегетативный, психастенический синдромы. Пальпаторных ощущений может не быть или они незначительны при пальпации ПЖ по Гротту, нерезко выражен левый симптом Георгиевского — Мюсси. В крови и моче отсутствуют острофазовые белки. Выявляется гипергликемия. Отмечается панкреатическая гипоферментемия в крови, моче и дуоденальном содержимом. Копрограмма: свыше 10 крупных капель жира (до 50—100), амилорея, азоторея. В кале обнаруживают выраженный дисбиоз. Могут быть гипохромная анемия, лейкопения. Лечение: диета 5п с учетом вида дисбактериоза (малыми дозами давать сырую морковь и пшеничные отруби, а пектинсодержащие продукты для борьбы с дисбиозом); заместительная ферментная терапия. Как временная мера — противодиарейные препараты типа имодиума, реасека. Для борьбы с дисбактериозом назначают анти- и эубиотики, при переносимости — фруктозу (нормазе) коротким курсом, коли-, лакто-, бифидумбактерин, бактисубтил. Применяют поливитамины,

иммуностимуляторы, анаболические гормоны, стимуляторы гемопоэза.

8. Хронический панкреатит, стадия рецидива, течение средней тяжести. Резкое усиление болевого и диспепсического синдромов на фоне имеющейся внешнесекреторной недостаточности ПЖ (непереносимость многих продуктов, особенно молока, сырых фруктов и овощей, острых приправ, холодной и горячей пищи и т. д.). Обычно кожные симптомы отсутствуют. При пальпации по Гротту, Стражеско — болезненность в области проекции ПЖ. Отмечаются положительные симптомы Дюжардена, Мейо Робсона, Георгиевского — Мюсси слева. В крови обнаруживают незначительное увеличение количества ПРФ, С-реактивный белок, снижение уровня α_2-макроглобулина при отсутствии повышения или даже при снижении концентрации ферментов ПЖ в крови и амилазы в моче. В дуоденальном содержимом выявляют снижение уровня основных классов ферментов ПЖ. Копрограмма — азото-, амило- и стеаторея, непереваренная клетчатка, умеренно выраженные явления дисбактериоза (I—II степени). Данные УЗИ и КТ: очаги фиброза, уменьшение и уплотнение органа (небольшие очаги аутолиза, определяющие при этой форме острофазовое состояние, обычно не выявляются). При хроническом панкреатите в стадии рецидива на фоне выраженного фиброза очаги аутолиза вызывают болевой синдром. При хроническом панкреатите в стадии обострения боль обусловлена повышением давления в протоках ПЖ в результате их обструкции при отсутствии очагов аутолиза. Лечение: 1—2 дня нулевая диета, аминокапроновая кислота, контрикал, анальгин, но-шпа, метоклопрамид (церукал), пармидин (продектин), кавинтон, пентоксифиллин, ксантинола никотинат, поливитамины, в том числе содержащие токоферола ацетат (эссенциале, цервитал) или токоферола ацетат, аевит, иммуностимуляторы.

9. Хронический атрофический гастрит, стадия субкомпенсации, гастропанкреатический синдром средней тяжести (или хронический вторичный гастрогенный панкреатит). Тяжесть в надчревной области, тошнота, отрыжка, понос после переедания, употребления цельного молока, жареной, жирной пищи, продуктов, обладающих сильным холеретическим свойством (редька, желтки), большого количества овощей и фруктов, соков, газированной воды, крюшонов. При пальпации верхней половины живота болевые точки часто отсутствуют. Наблюдаются B_{12}-зависимая и железодефицитная анемии. В крови и моче отсутствуют острофазовые показатели, отмечается умеренное снижение уровня панкреатических ферментов в крови, моче и дуоденальном содержимом. В желудочном содержимом — ахлоргидрия, в кале — периодически стеато-, азото-, амилорея, непереваренная клетчатка, часто — дисбактериоз I—II степени. Данные УЗИ и КТ: ПЖ уменьшена в размерах, иногда несколько уплотнена. При эзофагогастродуоденоскопии обнаруживают явления фундального атрофического гастрита, атрофического дуоденита. Лечение: диета 5п, заместительная и стимулирующая функцию желудка и ПЖ терапия — плантаглюцид, сок подорожника, лимонтар, ацидин-пепсин, эуфиллин, рибоксин, кавинтон. Борьба с дисбактериозом, иммуностимуляторы, при наличии выраженных изменений в иммунограмме (нарушение субпопуляции Т-лимфоцитов) — иммуномодуляторы (декарис), тактивин. При наличии нижнего рефлюкса метоклопрамид следует назначать лишь при выраженном болевом синдроме, так как рефлюкс может быть компенсаторным, обеспечивающим фазу компенсаторного пищеварения в желудке. Показано лечение на курортах Миргорода, Куяльника (гидрокарбонатно-натриевые воды малой минерализации).

10. Синдром недостаточности главных пищеварительных желез: хронический атрофический гастрит, стадия декомпенсации; гастропанкреатический (вторичный хронический панкреатит) и гастроэнтеральный синдромы. Вторичный сахарный диабет. Отмечаются выраженные диарея и диспепсия, гипотрофия, дисбаланс витаминов; в желудке — ахилия (отсутствие кислоты и пепсина); B_{12}-зависимая и железодефицитная анемии. В крови и моче острофазовых показателей нет. Данные УЗИ и КТ: ткань ПЖ несколько уплотнена, наблюдаются признаки жирового гепатоза, желчный пузырь расширен. Эндоскопия: тотальный атрофический гастрит, могут быть явления кишечной метаплазии и полипоза желудка, атрофический дуоденит. В крови, моче и дуоденальном содержимом снижена концентрация ферментов ПЖ. Анализ кала: выражены стеато-, креато-, амилорея, дисбактериоз II—III степени. Лечение: диета 5 п, заместительная и стимулирующая терапия — натуральный желудочный сок, ацидин-пепсин, пепсидил, лимонтар, эуфиллин, кавинтон, панзинорм, мезим-форте, эубиотики, временно — имодиум, борьба с дисбактериозом, иммуностимуляторы, поливитамины типа эссенциале, стимуляторы энергообразования (рибоксин или инозие-Ф, фосфаден).

Полагаем, что нет особой необходимости выделять хронический инкреторный панкреатит, так как любая из вышеописанных форм хронического панкреатита, особенно при тяжелом течении, наличии некроза в хвосте ПЖ и диффузном поражении ткани, может осложниться развитием эндокринной недостаточности ПЖ, то есть развитием вторичного сахарного диабета.

Классификация хронического панкреатита при постваготомном и постхолецистэктомическом синдромах не меняется. Мы считаем, что на первое место нужно ставить синдром, а затем расшифровывать его сущность и проявления.

Пример диагноза

Постхолецистэктомический синдром (ПХЭС): хронический рецидивирующий панкреатит в стадии обострения, течение средней тяжести.

Из редких форм хронического панкреатита, вероятно, следует оставить хронический псевдотуморозный (желтушная форма) панкреатит, протекающий с болью, желтухой (гипербилирубинемия за счет прямого билирубина) и внешнесекреторной недостаточностью ПЖ, отсутствием острофазовых показателей в крови и моче. Эту редко встречающуюся форму хронического панкреатита вряд ли нужно вносить в рабочую классификацию панкреатитов. Однако ее следует выделять ввиду необходимости: 1) часто проводить хирургическое лечение (чистка головки ПЖ) этой формы панкреатита; 2) дифференцировать хронический панкреатит и карциному головки ПЖ, так как при раке часто наблюдается много сходных клинических и лабораторных симптомов, за исключени-

ем острофазовых, иммунологических и инструментальных показателей.

Признаки острого панкреатита крайне вариабельны — от едва выраженного отека до частичного или полного некроза ПЖ. В возникновении панкреатита важное значение имеют острые и хронические заболевания желчных путей, особенно желчно-каменная болезнь (А. А. Шелагуров, 1970; П. А. Бэнкс, 1982; М. М. Богер, 1984; М. И. Кузин и соавт., 1985; М. С. Geokas и соавт., 1985). По данным J. Н. С. Ranson (1983), в 60—75 % случаев острый панкреатит неалкогольной этиологии сопровождается калькулезным холециститом. Острый панкреатит часто сопровождается острым холециститом, печеночной коликой, механической желтухой. В последнем случае в механизме возникновения острого панкреатита имеют значение спазм сфинктера печеночно-поджелудочной ампулы, дискинезия желчных протоков, закупорка их камнем. Клиницисты обращают внимание на значение микрохоледохолитиаза в возникновении папиллоспазма, папиллостеноза и вторичного панкреатита. Микролиты, проходящие через большой сосочек двенадцатиперстной кишки и вызывающие спазм сфинктера печеночно-поджелудочной ампулы, обычно не обнаруживают при исследовании до операции и во время операции. Однако они могут быть выявлены при исследовании кала больных, перенесших приступ острого панкреатита (J. М. Acosta, С. L. Ledesma, 1974; К. Y. Wormsley, 1981).

J. Н. С. Ranson (1984) предлагает следующие факторы патогенеза билиарного панкреатита: повреждение паренхимы и протоков ПЖ, обструкция панкреатических или лимфатических протоков, изменение проницаемости протоков ПЖ, интрапанкреатический рефлюкс дуоденального содержимого, ишемия, изменение резистентности панкреацитов, внутриорганная активация панкреатических энзимов, активация системы комплемента, перекисного окисления липидов.

Причиной развития панкреатита может быть избыточное питание, особенно продуктами, стимулирующими панкреатическую секрецию и желчевыделение (обильная жирная пища).

Употребление алкоголя также приводит к повышению секреции ПЖ и спазму сфинктера печеночно-поджелудочной ампулы (Н. Sarles, R. Laugier, 1981; J. Н. С. Ranson, 1984). В развитии панкреатита имеет значение как хронический алкоголизм, так и одноразовое злоупотребление алкоголем в сочетании с употреблением жирной

пищи. Хронический панкреатит развивается через несколько лет злоупотребления крепкими алкогольными напитками (Z. A. Ballart, W. A. Ferrante, 1982). У курящих людей, страдающих панкреатитом, O. Auerbach, Z. Yarfinkel (1986) обнаружили фиброз в артериях ПЖ, который способствует развитию заболевания.

Причинами возникновения панкреатита могут быть употребление продуктов, обработанных пестицидами, язвенная болезнь, особенно сопровождающаяся пенетрацией язвы в ПЖ. При этом наблюдаются повышенная секреторная активность ПЖ под влиянием хлористоводородной кислоты, гастрина, дискинезия двенадцатиперстной кишки, нарушение оттока панкреатического сока из ПЖ.

К развитию панкреатита приводят: гиперлипидемия, особенно I, IV и V типы (преобладание количества триглицеридов в крови в виде микрохилонов и эндогенных триглицеридов в различных соотношениях), большое значение имеет употребление алкоголя больными с гиперлипидемией; наследственные формы панкреатита, что связано, вероятно, с генетическими нарушениями (аминоацидурия и другая патология); инфекционный панкреатит (бактериальная и особенно вирусная инфекции): вирус гепатита, особенно В, инфекционного паротита, ЕСНО, Коксаки; инфекционного мононуклеоза; аллергические панкреатиты; эндокринно-вегетативные сдвиги, в том числе ведущие к спазму сфинктера печеночно-поджелудочной ампулы; гиперпаратиреоз, когда увеличенная секреция паратгормона приводит к развитию панкреатита с наличием кальциноза ПЖ; медикаментозный панкреатит, связанный с передозировкой таких препаратов, как азатиоприн, кортикостероиды и тиазиды; отравление метиловым спиртом; укусы скорпиона; карцинома ПЖ, первичная и метастатическая, в том числе обструкция протоков опухолью; желудочная ахилия; структурные аномалии общего желчного протока, его ампулярной части, протоков ПЖ; дискинезия, а также дивертикулы двенадцатиперстной кишки, которые сопровождаются рефлюксом дуоденального содержимого в протоки ПЖ. Дуоденостаз повышает давление в двенадцатиперстной кишке, что приводит к дуоденобилиарному рефлюксу. Последний может наблюдаться при недостаточности большого сосочка двенадцатиперстной кишки (гипотония сфинктера печеночно-поджелудочной ампулы). Итак, рефлюкс желчи или дуоденального содержимого в протоки ПЖ — это два механизма, которые приводят к ауто-

лизу ПЖ. Дуоденальное содержимое, в котором находятся активированные энтерокиназой протеолитические ферменты, желчные кислоты, лизолецитин, эмульгированные жиры и бактерии, может вызывать повреждение паренхимы ПЖ непосредственно или через каскадную активацию интрапанкреатических энзимов. Рефлюкс желчи играет этиологическую роль в развитии острого панкреатита главным образом при затекании ее в протоки ПЖ при повышенном в них давлении (K. Hansson, 1967; G. P. Konok, A. G. Thompson, 1969). G. P. Konok и A. G. Thompson (1969) установили, что инфицированная бактериями желчь во время острого холецистита может разрушить нормальный слизистый барьер протоков ПЖ, что способствует проникновению жидкости протоков в интерстициальное пространство ПЖ. Роль лизолецитина как медиатора билиарного панкреатита доказана многими авторами (A. Gottfries и соавт., 1968). Лизолецитин — высокотоксичный агент, который образуется из лецитина (основного фосфолипида желчи) под влиянием панкреатической фосфолипазы A_2 и липазы и содержится в высокой концентрации в желчном пузыре, пораженном хроническим холециститом. Желчь, попадая в протоки ПЖ, может подвергаться воздействию фосфолипазы А, в результате чего образуется лизолецитин, который, попадая в интерстициальное пространство ПЖ, вызывает глубокие повреждения в клетках. Желчные кислоты могут активировать трипсиноген в протоках ПЖ, что является пусковым механизмом возникновения острого панкреатита. Показано также, что введение желчи в протоки ПЖ способствует расстройству микроциркуляции ПЖ, в результате чего возникает острый панкреатонекроз (M. C. Anderson, W. R. Shiller, 1973).

Введение активного трипсина в протоки ПЖ приводит к развитию массивного геморрагического панкреатита, что предполагает различный механизм действия трипсина и желчи при панкреатитах (L. A. Ballart, W. A. Ferrante, 1982).

Исследование T. R. Terry и соавторов (1985) также показало, что поступление желчи, содержащей активную панкреатическую энтерокиназу, в протоки ПЖ может в некоторых случаях привести к острому деструктивному панкреатиту.

Острый панкреатит может возникнуть при эндоскопической ретроградной панкреатохолангиографии, когда введение контрастного вещества в протоки ПЖ сопровождается повышением в них давления.

Послеоперационный панкреатит развивается после операций на органах, расположенных вблизи ПЖ, что может привести к травме, повреждению сосудов ПЖ и желчных протоков (А. А. Шалимов, 1970; В. И. Лупальцев, 1988). Панкреатиты чаще всего возникают после операций на желудке (И. М. Матяшин и соавт., 1973; М. М. Ковалева и соавт., 1981) и желчных путях (В. С. Савельев и соавт., 1976; В. С. Земсков и соавт., 1979).

Посттрансплантационный панкреатит наблюдается после пересадки почки, что связано, вероятно, с лечением азатиоприном, глюкокортикоидами, которые являются панкреатотоксичными.

К развитию панкреатита приводят также травма ПЖ, закрытые и проникающие ранения; сосудистые заболевания (тромбоз, эмболия, васкулит). Обычно панкреатит возникает на фоне системной красной волчанки, узелкового периартериита и тромбоцитопенической пурпуры. К панкреатиту приводят гипотензивный шок; врожденные аномалии при аберрантной, удвоенной ПЖ. При этих формах панкреатита местом развития повреждения могут быть проток ПЖ и добавочный проток ПЖ.

Панкреатит может возникать у беременных, что связано с дискинезией и заболеваниями желчных протоков.

Иногда встречается идиопатический панкреатит (неясной этиологии).

Существует гипотеза ишемического стресса, который приводит к нарушению висцерального кровотока, ускорению перекисного окисления липидов мембранных образований клеток, то есть к их дестабилизации, что вызывает повышение их проницаемости. По мнению M. Kaplan и J. Fagg (1985), данный механизм играет определенную роль в возникновении различных заболеваний внутренних органов. В частности, могут развиться стрессовая язва, острый калькулезный холецистит, гепатит с центролобарным некрозом, острый панкреатит (ишемический панкреатонекроз, очаговый или генерализованный). Стрессом могут быть психологическое воздействие, хирургическое лечение, травма, шок, сепсис, температурный фактор, лекарственные препараты, различные заболевания.

В основе развития острого панкреатита лежит первичное деструктивное поражение ацинусов, обусловленное внутриклеточной активацией ферментов ПЖ. При ферментативном панкреатите образуются очаги некроза и асептического воспаления. Поэтому острый панкреатит относят к воспалительным заболеваниям условно. Тер-

мин «панкреатонекроз» вполне отражает сущность патологического процесса. Инфекционное воспаление ПЖ, как правило, является осложнением панкреатонекроза и развивается в поздних стадиях вследствие микробного инфицирования очагов некроза. Лишь группа гнойных панкреатитов может наблюдаться при септикопиемии вследствие метастазирования гнойной инфекции.

Хронический рецидивирующий панкреатит также характеризуется некрозом панкреацитов в результате их аутолиза. Однако при этой форме заболевания на месте погибшей паренхимы происходит разрастание соединительной ткани, а при прогрессировании процесса развивается склероз органа (М. И. Кузин и соавт., 1985). В начальный период заболевание носит ограниченный характер, а по мере прогрессирования процесс может захватывать бóльшую часть ПЖ.

Говоря о патогенетических особенностях воспаления ПЖ, можно указать целый ряд факторов, приводящих к нарушению клеточного метаболизма посредством повышения проницаемости клеточных и субклеточных мембран, которые окружают экскретируемые и лизосомальные гидролазы в ацинарных клетках. Это приводит к активации ферментов и аутоперевариванию тканей ПЖ. Некоторые факторы могут особенно избирательно повышать проницаемость мембран. К ним относятся: этанол, его метаболит уксусный альдегид, панкреатотропные вирусы, низкие значения pH, экзо- и эндотоксины, ишемия и непосредственная травма ПЖ. Возможные причины внутрипанкреатической активации трипсина — его аутоактивация, гиперкальциемия, тканевые катепсины и до сих пор неизвестные панкреатические протеазы.

После активации ферментов панкреатические эластаза и фосфолипаза А вызывают выраженный коагуляционный некроз и повреждения сосудов, включая эластолиз, кровоизлияние и тромбоз (S. J. Nevalainen, 1980). Трипсин также проявляет на этой стадии зимогеновую активность. Это относится и к липазе, которая приводит к жировому некрозу. Вазоактивные пептиды также могут способствовать возникновению отека и экссудации богатой ферментами и белками жидкости, что приводит к развитию болевого синдрома при панкреатите. Фосфолипаза А отщепляет жирные кислоты от фосфолипидов мембран, например от лецитина, что сопровождается образованием лизолецитина. Введенный в проток ПЖ последний через несколько минут вызывает отек ПЖ, а через несколько часов — некроз. Активность панкреатической фосфоли-

пазы А человека в 16—20 раз выше, чем таковая собаки, свиньи, быка, крысы, кролика. До настоящего времени не известен ингибитор фосфолипазы А. Установлено, что при остром панкреатите активность ее повышается в 600 раз по сравнению с нормой (J. Nishuima и соавт., 1983).

В настоящее время не установлен какой-либо один вазоактивный протеолитический фермент ПЖ, играющий главную роль в патогенезе острого деструктивного панкреатита и определяющий биохимические и гистологические изменения. Однако механизмы внутрипанкреатической активации трипсиногена, необходимой для инициации протеолитического каскада, дискутабельны (M. C. Geokas и соавт., 1985). Фактически экспериментальной моделью, позволяющей проследить основные звенья развития острого панкреатита, является острый панкреатит, вызванный диетой, обогащенной этионином, но с дефицитом холина.

Известно, что лизосомальные гидролазы, к которым относится катепсин B, активируют трипсиноген in vitro, но только при кислых значениях pH (K. Otto, H. Riesenkonig, 1975). Помимо активации трипсиногена лизосомальными ферментами, нужно учитывать также возможность его самоактивации.

Различные активные панкреатические протеазы проникают в интерстициальное пространство ПЖ, перитонеальное пространство и сыворотку крови. Протеазы можно определять в биологических жидкостях в комплексе с ингибиторами (α_1-антитрипсин, α_2-макроглобулин) или в виде проферментов. Полагают, что дисбаланс ингибиторов протеаз влияет на клиническую картину и течение острого панкреатита. Установлено, что при остром панкреатите происходит также активация и других систем — кининовой, комплемента, коагуляции и фибринолиза. Недавно предпринята попытка провести корреляцию между тяжестью течения острого панкреатита и уровнем ингибиторов протеаз, особенно α_2-макроглобулина, а также степенью активации кининовой системы. Установлено, что в развитии отечных и геморрагических форм панкреатита имеет значение дисбаланс ингибиторов протеаз в сочетании с местной ишемией и нарушением микроциркуляции, что является важной фазой перехода отека ПЖ в ее некроз.

Наряду с билиарным панкреатитом, наиболее часто встречаются два типа острого панкреатита — алкогольный и гиперкальциемический (K. Gyr и соавт., 1984). Согласно данным литературы (А. А. Шелагуров, 1970;

П. А. Бэнкс, 1982; М. М. Богер, 1984; М. И. Кузин и соавт., 1985; Н. А. Скуя, 1986; А. С. Логинов, 1987; M. C. Geokas и соавт., 1985; E. Thieme и соавт., 1986), у определенной части людей, в течение ряда лет злоупотребляющих алкоголем, развивается острое воспаление ПЖ, которое может проявляться отечным панкреатитом и даже панкреатонекрозом. Не совсем ясно, как этанол нарушает клеточный метаболизм панкреацитов, преодолевает естественную защиту, прежде всего ингибиторов, и вызывает активацию зимогенов, что обусловливает картину острого панкреатита. Важную роль в его развитии играет повышение проницаемости клеточных мембран вследствие нарушения композиции фосфолипидов (E. Rubin, H. Rottenberg, 1982). Этанол угнетает также процессы энергетического синтеза в митохондриях и потенцирует бионекротическое действие различных препаратов на клетки (J. P. Burke, E. Rubin, 1979; O. Strubelt, 1980). Длительное назначение этанола экспериментальным животным вызывает жировую инфильтрацию, миелинизацию митохондрий и приводит к появлению большого количества вакуолей в ацинарных клетках. Установлено, что уксусный альдегид в 10—30 раз сильнее этанола ингибирует различные клеточные процессы. Уксусный альдегид — это первичный метаболит этанола и компонент сигаретного дыма.

Таким образом, у людей, которые злоупотребляют алкоголем и много курят, уксусный альдегид является частой причиной развития панкреатита, так как у них резко снижена активность ацетальдегиддегидрогеназы в печени (K. R. Palmer, W. J. Jenkins, 1982). Нужно отметить, что у детей алкоголиков определяется более высокая концентрация уксусного альдегида в крови после приема даже умеренных доз этанола, чем у детей контрольной группы (T. M. Donohue и соавт., 1983). У курильщиков сигарет отмечается более высокий уровень трипсиногена в крови после стимуляции ПЖ секретином (G. Balldin и соавт., 1980), чем у некурящих. Это указывает на возможный токсический эффект сигаретного дыма. В эксперименте показано, что интраперитонеальное введение уксусного альдегида в течение 10 дней приводит к усилению секреции амилазы, трипсиногена и химотрипсиногена панкреацитами. Это объясняется стимулирующим влиянием уксусного альдегида на образование секретина, холецистокинина и карбахолина. Несмотря на перечисленные сведения о влиянии этанола на экзокринную часть ПЖ, все же пусковой механизм развития алкоголь-

ного панкреатита не ясен. Возможно, он связан с высвобождением паратиреоидных и других гормонов, лизосомальных гидролаз, а также с гипертриглицеридемией, гипоксией, которые развиваются после употребления алкоголя (G. A. Williams и соавт., 1978; H. Rinderknecht и соавт., 1979; V. C. Taasan и соавт., 1981).

Определенную роль в развитии панкреатита играет уровень кальция в секрете ПЖ и крови. Концентрация кальция в нормальном секрете ПЖ ниже, чем в плазме крови, а инфузия солей кальция приводит к значительному усилению выработки ферментов ПЖ. В то же время гипокальциемия, в частности, вызванная этилендиаминтетраацетатом, значительно ингибирует секрецию энзимов ПЖ. Гиперкальциемия часто приводит к возникновению острого панкреатита. Например, он может развиться при аденоме или карциноме паращитовидных желез, передозировке эргокальциферола, длительном приеме антацидов, содержащих карбонат кальция (E. M. Izsak и соавт., 1980; M. M. Davies и соавт., 1981). Особенно часто острый панкреатонекроз развивается в период гиперпаратиреоидных кризов (M. C. Geokas и соавт., 1985). Повышенные концентрации ионов кальция в секрете и ткани ПЖ могут способствовать активации трипсиногена. J. W. Brodrick и соавторы (1978) показали, что у людей катионизированный трипсиноген in vitro очень быстро превращается в трипсин в присутствии даже 1 ммоля хлорида кальция, в то время как бычий трипсиноген активируется значительно медленнее. Кальций не только способствует активации трипсиногена, который является пусковым моментом протеолитического каскада, но стабилизирует трипсин, химотрипсин и фосфолипазу.

Экспериментальными исследованиями (M. Z. Steer и соавт., 1984) уточнен патогенез панкреатита. Показано, что нарушение гранулообразования в пластинчатом комплексе ацинарных клеток ПЖ приводит к образованию общих лизосомально-секреторных гранул, в результате чего происходит массивная активация панкреатических энзимов лизосомальными гидролазами. Это является пусковым моментом развития панкреатита, особенно при наличии факторов, повышающих проницаемость клеточных мембран (стресс, шок, септицемия, алкоголь, пестициды, вирусы и др.). Данные получены авторами на основе использования двух экспериментальных моделей острого панкреатита: 1) индуцированного диетой (холинодефицитная, обогащенная этионином); 2) вызванного гиперстимуляцией ПЖ церулеином.

Патогенез хронического панкреатита определяется его формой. Так, развитие хронического рецидивирующего панкреатита часто не отличается от такового острого, только морфологические и функциональные изменения ПЖ постепенно приводят к ее фиброзу и экзокринной недостаточности.

Следует отметить, что патогенез как острого, так и хронического панкреатита бывает разным (билиарный и алкогольный хронический панкреатит). Хотя на конечном этапе независимо от причин, вызывающих острый и хронический панкреатиты, процесс сводится к аутолизу ткани ПЖ и проникновению панкреатических ферментов в кровь.

При хроническом панкреатите, который развился на фоне атрофического (декомпенсированного) гастрита и дуоденита и проявился нарастающей экзокринной недостаточностью, в ткани ПЖ можно наблюдать процесс атрофии паренхимы ПЖ, объясняющий особенности течения этой формы болезни. Такую форму хронического панкреатита, пожалуй, не следует называть панкреатитом и необходимо отнести к функциональным заболеваниям ПЖ. Латентная форма хронического панкреатита часто связана с аутоиммунными процессами. Проведены многочисленные исследования, посвященные определению антипанкреатических антител, состоянию клеточного и гуморального иммунитета, указывающие на значение иммунологических нарушений в патогенезе хронического панкреатита (С. А. Шалимов и соавт., 1984; О. А. Киселева и соавт., 1984; С. К. Вельбри, 1985; Н. Б. Губергриц, 1987).

Особого внимания заслуживает патогенез хронического кальцифицирующего панкреатита. На II симпозиуме в Марселе (K. Gyr и соавт., 1984) внесены дополнения в классификацию, принятую на I симпозиуме (H. Sarles, 1965). Предложено различать две формы хронического панкреатита: обструктивный, возникающий в результате препятствия в главном протоке ПЖ, предшествующего развитию панкреатита; без обструкции протоков ПЖ. Эти две формы проявляются по-разному, что показано с помощью компьютерных программ (H. Payan и соавт., 1972). При обструктивном хроническом панкреатите установлены четыре признака: наличие пробок в протоках ПЖ, кальциевых камней в ацинусах или протоках; выраженного повреждения эпителия протока с сужением его просвета; очагового повреждения долек ПЖ; особенностей повреждения нервов и воспалительной периневраль-

ной инфильтрации. У 50 % таких больных в протоках либо в ткани ПЖ находились конкременты, которые можно обнаружить с помощью обзорной рентгенограммы (H. Sarles, 1985).

Определяемые у больных хроническим панкреатитом камни состоят из нерастворимых кальциевых солей, преимущественно карбоната кальция, 0,5 % белка и небольшого количества полисахаридов. Они наблюдаются главным образом в поздней стадии болезни, когда в протоке образуется песок. Поэтому наличие песка и камней в протоке ПЖ — это лишь различные стадии литогенеза. При биохимическом анализе белковых фракций камней и песка показано, что в их состав входит всего один вид белка — фосфогликопротеин, получивший название «белок панкреатического камня», или PSP (Ю. А. Нестеренко и соавт., 1990).

Панкреатический сок представляет собой насыщенный раствор карбоната кальция, поэтому предполагают, что для удержания последнего в растворе необходим стабилизатор. Установлено, что таким стабилизатором является PSP, который синтезируется в ацинарных клетках и предотвращает образование нерастворимых кальциевых солей в перенасыщенной среде. Относительная концентрация PSP постоянно снижается при развитии хронического кальцифицирующего панкреатита, что не наблюдается при остром панкреатите и раке ПЖ. Причиной развития кальцифицирующего панкреатита может быть также гиперкальциемия, которая сопровождается увеличением секреции белка с панкреатическим соком.

У 95 % больных панкреатитом через несколько лет удается обнаружить видимые камни (P. Bernades и соавт., 1983). A. Clein и соавторы (1981), изучавшие секрецию кальция, ферментов и общего белка панкреатического сока на фоне стимуляции секретином у здоровых, больных с начальной стадией хронического панкреатита и хроническим кальцифицирующим панкреатитом, выявили повышение концентрации и выработки трипсина, общего белка и кальция на ранних стадиях хронического панкреатита. Это свидетельствует о возможности образования белковых пробок, а в дальнейшем — формирования на их основе кальциевых конкрементов.

Полагают (H. Sarles и соавт., 1979), что причиной развития хронического кальцифицирующего панкреатита является в первую очередь употребление алкоголя (вино, водка, пиво, виски, рисовая водка). Риск развития хронического кальцифицирующего панкреатита особенно по-

вышается при сочетании алкоголя с диетой, богатой жирами. В развитии этой формы панкреатита большое значение имеют также климатические условия. В тропических странах (особенно в Индонезии, Заире, Бразилии, Мексике) нередко наблюдается идиопатический хронический кальцифицирующий панкреатит (H. Sarles, 1985). Есть указания, что это заболевание является наследственным (M. W. Comfort, A. G. Steinberg, 1952). Имеются данные о частом сочетании первой группы крови и HLA-антигенов с кальцифицирующим панкреатитом (J. N. Marks и соавт., 1973; M. Gosselin и соавт., 1978).

Следует сказать, что панкреатические гидролазы при панкреатите могут определяться в самой ткани ПЖ и вокруг нее: в ретроперитонеальном пространстве, перитонеальной, перикардиальной, плевральной жидкости, крови. В перитонеальной жидкости, полученной при парацентезе у больных острым и хроническим алкогольным панкреатитом, содержится большое количество белка, α_1-антитрипсина, α_2-макроглобулина, амилазы, иммунореактивной эластазы, лизосомальных гидролаз (M. C. Geokas и соавт., 1978). Концентрация амилазы, липазы, фосфолипазы А, ДНК-азы и панкреатических протеаз значительно повышается в крови больных острым панкреатитом. С помощью современных радиоиммунологических методов исследования панкреатическая эластаза, трипсин, химотрипсин обнаружены в проферментной форме в плазме здоровых людей (M. C. Geokas и соавт., 1982), а у больных острым панкреатитом — в крови в трех формах: зимогеновой, в комплексе с α_1-антитрипсином и в сочетании с α_2-макроглобулином. У больных острым панкреатитом уровень иммунореактивного катионического трипсина в сыворотке в 3—600 раз выше, чем у здоровых (J. W. Brodrick и соавт., 1979). Этот тест специфичен для панкреатита, особенно когда в сыворотке присутствуют формы энзима, связанные с ингибиторами, так как иммунореактивный трипсин не определяется в крови после панкреатэктомии.

Таким образом, особенности развития панкреатита находятся в четкой зависимости от этиологических факторов, вызывающих различные формы заболевания.

Глава 3

ДИАГНОСТИКА ПАНКРЕАТИТА

Клиническая диагностика панкреатита

Панкреатит диагностируют на основании анамнеза, жалоб больного, данных объективного обследования и дополнительных методов исследования (лабораторных и инструментальных). Тщательно собранный анамнез позволяет выяснить этиологию панкреатита.

Одним из основных симптомов острого и большинства форм хронического панкреатита является боль (панкреатическая колика), продолжительность которой может быть различной. Она локализуется в надчревье, особенно в левой подреберной области, носит опоясывающий характер, распространяется в нижние отделы грудной клетки кзади. Иногда боль иррадиирует за грудину и в область сердца. В основе боли лежат отек ПЖ, который вызывает напряжение ее капсулы, а также оказывает давление на чревное сплетение, затрудняя отток секрета ПЖ с повышением давления в ее протоке; и наличие в ПЖ обильно развитой сети нервных окончаний и рецепторного аппарата, вовлекающегося в патологический процесс. Имеет значение также и повышение чувствительности нервных окончаний в результате активации кининовой системы.

Боль продолжается от нескольких часов до нескольких суток и более. Интенсивность боли обычно соответствует тяжести процесса и наиболее велика при геморрагическом панкреатите, однако она может быть очень резкой при отеке ПЖ. Подобная боль наблюдается при хроническом рецидивирующем панкреатите. В то же время при хроническом панкреатите она носит более постоянный характер и зависит от наличия в протоках ПЖ камней или другого вида обструкции. Иногда боль в животе возникает из-за вздутия кишок и наличия сопутствующего хронического колита, а также дисбактериоза тонкой и толстой кишок.

У больных холангиогенным панкреатитом боль возникает, как правило, после приема пищи, содержащей желчегонные компоненты (жиры, желтки и др.). У больных алкогольным панкреатитом (первичным), протекающим на фоне желудочной гиперсекреции, боль чаще появляется после каждого приема пищи, особенно кислой и ост-

рой, после употребления свежих овощей и фруктов (М. И. Кузин и соавт., 1985).

Одним из важных факторов развития болевого криза у больных хроническим панкреатитом с постоянным болевым синдромом является затруднение оттока панкреатического сока, сопровождающееся повышением давления в протоке ПЖ. При хроническом рецидивирующем панкреатите причинами боли, помимо интрапанкреатической гипертензии и расширения протоков ПЖ, а также аутолиза паренхимы ПЖ, являются воспалительные и рубцовые изменения ткани вокруг ПЖ с вовлечением в патологический процесс нервных окончаний (М. И. Кузин и соавт., 1985). Иногда приступы панкреатита могут маскироваться приступами желчной колики, имеющей яркую клиническую картину: боль в правом подреберье, иррадиирующая в спину, рвота с примесью желчи. Особое место занимает хронический панкреатит в рамках постхолецистэктомического синдрома. Он может протекать как хронический рецидивирующий панкреатит, так и с постоянной болью в связи с обтурационным процессом в протоках ПЖ. В то же время постхолецистэктомический синдром может проявляться только экзокринной недостаточностью. Резкое усиление боли в начальной стадии развития деструктивной формы острого панкреатита можно объяснить выходом протеолитических ферментов в межклеточные щели и периацинусные пространства, а также химическим воздействием на нервные элементы паренхимы ПЖ. Отсюда понятен и эффект снижения интенсивности боли при значительном некрозе ткани ПЖ, когда наступает омертвение нервных окончаний и прекращается поступление болевых импульсов по нервным стволам в центральную нервную систему. Возникновению боли способствует также повышение давления в желчных протоках.

При резкой интоксикации, заторможенности боль не всегда выражена, что может быть причиной диагностических ошибок. При некрозе ПЖ боль длительная и нестерпимая, ее можно сравнить только с болью при инфаркте миокарда (Г. М. Маждраков, 1961), прободной язве желудка и двенадцатиперстной кишки. Схваткообразная боль чаще отмечается при динамической кишечной непроходимости, вызванной деструктивным панкреатитом.

А. А. Шелагуров (1970) выделил две формы хронического панкреатита, которые в современной классификации не нашли отражения. Первая — псевдоопухолевая, когда

воспалительный процесс приобретает гиперпластический характер или может быть очаговым, например, в головке ПЖ. В дальнейшем гиперпластический процесс заканчивается склерозом ПЖ. Боль носит чаще постоянный характер и локализуется в правом подреберье. Сдавление общего желчного протока увеличенной головкой ПЖ может приводить к механической желтухе. Эта форма сопровождается прогрессирующей экзокринной недостаточностью ПЖ. Часто при пальпации удается определить увеличенную головку ПЖ. Псевдоопухолевую форму хронического панкреатита следует отличать от карциномы ПЖ.

Вторая форма носит название латентной. При ней регистрируется нарастающая внешнесекреторная недостаточность ПЖ. Основными жалобами больного являются неустойчивый стул, обильные испражнения (полифекалия) с гнилостным запахом, содержащие большое количество жира (жировой стул). Эта форма панкреатита чаще возникает на фоне аутосенсибилизации и выявлении нарастающего титра антипанкреатических антител (С. К. Вельбри, 1985), а также при ахилическом гастрите и атрофическом гастродуодените, что приводит к снижению экзокринной функции ПЖ, то есть к панкреатической ахилии.

Как считают М. И. Кузин и соавторы (1985), на ранних стадиях хронического панкреатита чаще наблюдается запор, связанный с гипомоторной дискинезией желчных протоков и толстой кишки, и только в дальнейшем появляется понос либо неустойчивый стул с чередованием запора и поноса. Диарея особенно характерна для больных алкогольным панкреатитом. При синдроме мальдигестии кал приобретает светлую или серую окраску, количество каловых масс резко увеличивается (большой панкреатический стул).

Наряду с похуданием у больных часто наблюдаются сухость языка, глоссит, стоматит и другие проявления дисбаланса витаминов.

У некоторых больных хроническим панкреатитом развивается вторичный сахарный диабет, который обычно протекает легче эссенциального. Причем проявления его зависят от фазы основного заболевания — содержание сахара в крови возрастает при обострении и снижается иногда до нормализации при ремиссии панкреатита. Для выявления скрытой инкреторной недостаточности ПЖ целесообразно использовать общедоступный и широко распространенный тест определения толерантности

к глюкозе. Недостаточность инсулина сопровождается низким уровнем глюкагона в крови, так как при хроническом панкреатите одновременно происходит уменьшение количества β- и α-клеток панкреатических островков. Одновременное снижение уровня глюкагона и инсулина в крови следует учитывать при лечении панкреатита, так как при снижении глюкагонового механизма даже небольшие дозы инсулина могут приводить к развитию гипогликемии и даже комы. Как считают П. А. Бэнкс (1982), S. Bank и соавторы (1972), J. Linde и соавторы (1977), сахарный диабет указывает на тяжелое течение хронического панкреатита и чаще встречается (как и стеаторея) при кальцифицирующем панкреатите. Сахарный диабет подтвержден у 30 % больных некальцифицирующим панкреатитом и у 70 % — кальцифицирующим.

Нередко при хроническом панкреатите выявляется гепатомегалия, связанная с реактивным гепатитом, и спленомегалия, обусловленная тромбозом селезеночной вены (А. А. Шелагуров, 1970; А. Я. Губергриц, 1984). Выделение некоторыми авторами (А. А. Шелагуров, 1970; А. Я. Губергриц, 1984) латентной (безболевой) формы панкреатита, но протекающей с экзо-, а иногда эндокринной недостаточностью ПЖ, на наш взгляд, нецелесообразно. Нельзя назвать латентным панкреатит, сопровождающийся поносом, непереносимостью большого количества продуктов, гипотрофией, дисбалансом витаминов и часто соматогенным неврозом.

По мере прогрессирования хронического рецидивирующего панкреатита периодичность боли и ее интенсивность могут уменьшаться, а секреторная недостаточность ПЖ прогрессирует. В последующем присоединяется и инкреторная недостаточность ПЖ в виде развития сахарного диабета.

Второй ведущий признак острого и хронического панкреатита — диспепсия (тошнота, рвота). При остром панкреатите и рецидивирующей форме хронического панкреатита рвота мучительна, не приносит облегчения.

Шок и коллапс сопровождают тяжелые формы острого панкреатита, в основном геморрагическую. Температура тела при панкреатите может быть различной — повышенной при гнойном процессе, нормальной и даже пониженной при коллапсе.

При панкреатите изменяется окраска общего покрова (бледность, цианоз, желтушность). Цианоз встречается не так часто, но сопровождает тяжелые формы острого и хронического рецидивирующего панкреатита. Он может

быть общим и местным в виде отдельных участков на передней брюшной стенке (симптом Хольтштедта), на боковых поверхностях живота (симптом Грея Тернера), вокруг пупка (симптом Куллена), на лице (симптом Мондора). Появляются экхимоз вокруг пупка, а также петехии на ягодицах (симптом Грюнвальда). Выраженный цианоз лица (симптом Легерлофа) встречается при крайне тяжелом течении панкреанекроза — с тяжелой интоксикацией организма и глубокими нарушениями периферического кровообращения. Появление стойкого цианоза в области живота служит плохим прогностическим признаком. Иногда наблюдается покраснение лица с небольшим цианотическим оттенком (симптомом Гюльзова). Возникновение этих симптомов объясняется активацией калликреин-кининовой системы при тяжелых формах панкреатита, так как вазоактивные пептиды, относящиеся к кининовой системе, изменяют реологические свойства крови, проницаемость сосудистой стенки, замедляют ток крови, вызывают тромбообразование в мелких сосудах.

У больных хроническим панкреатитом иногда наблюдается симптом Тужилина (симптом «красных капелек»). На коже живота, груди и спины появляются красные пятнышки правильной округлой формы, которые не исчезают при надавливании и представляют собой сосудистые аневризмы, но не сосудистые звездочки, обнаруживаемые при циррозе печени. При обострении панкреатита количество этих «капелек» увеличивается, при стихании процесса они могут исчезать. Этот симптом не следует считать специфичным для хронического панкреатита, так как он может наблюдаться при сосудистых заболеваниях (А. А. Шелагуров, 1970). При хроническом панкреатите иногда наблюдается положительный симптом Кача — гиперестезия кожи в зоне иннервации T_{VIII} слева, а также симптом Гротта — атрофия подкожной основы в области проекции ПЖ на переднюю брюшную стенку.

При тяжелых формах острого и хронического рецидивирующего панкреатита можно обнаружить выпот в брюшной, реже — в плевральной полости. По данным Г. Н. Акжигитова и соавторов (1982), при тяжелых формах острого панкреатита, в том числе — холецистопанкреатита, выпот в брюшной полости определяется в 70 % случаев. Поэтому в диагностических целях целесообразно исследовать перитонеальный экссудат для выявления в нем изменений, указывающих на включение в патологический процесс ПЖ. Имеются данные, свидетельствую-

щие о повышении концентрации ферментов ПЖ при панкреатите в перитонеальном экссудате, полученном во время диагностического лаважа или операции (В. И. Филин и соавт., 1978; A. Borgstrom, A. Lasson, 1984).

Симптом Щеткина—Блюмберга указывает на наличие выпота в брюшной полости и раздражение брюшины. При панкреатонекрозе он бывает положительным в 52,4 % случаев, при отечном панкреатите — в 5,6 % (И. С. Белый и соавт., 1986).

При отечной и деструктивной формах острого и хронического рецидивирующего панкреатита в 4 % случаев могут наблюдаться симптомы Воскресенского — отсутствие пульсации брюшной аорты, так как она прикрыта увеличенной отечной ПЖ, и Мейо—Робсона — напряжение мышц и болезненность при надавливании в области левого реберно-позвоночного угла. Почти все формы острого и хронического панкреатита с болевым синдромом сопровождаются симптомом Георгиевского—Мюсси слева. При холецистопанкреатите он может быть справа. Положительный симптом Чухриенко (боль при толчкообразных движениях брюшной стенки снизу вверх кистью, поставленной поперек живота ниже пупка) наблюдается в 25 % случаев при панкреатонекрозе и в 13 % — при отечном панкреатите (И. С. Белый и соавт., 1986).

Желтуха отмечается у 10—30 % больных острым и хроническим панкреатитом. Чаще всего она связана или со сдавлением общего желчного протока отечной головкой ПЖ, или с сочетанием панкреатита с желчно-каменной болезнью и поражением желчных протоков (механическая закупорка камнем, воспаление, спазм сфинктера печеночно-поджелудочной ампулы, папиллит). Раннее появление желтухи объясняли наличием очагов некроза печени вследствие выхода активного трипсина в кровь. В настоящее время отрицают возможность длительного нахождения активного трипсина в крови при остром панкреатите, а очаги некроза относят за счет действия липазы и фосфолипазы, которые, как известно, вызывают деструкцию клеточных мембран. Кроме того, при тяжелых формах острого панкреатита возможно развитие реактивного гепатита (М. М. Губергриц, 1950; А. А. Шелагуров, 1970).

При острых формах панкреатита желтуха может быть результатом распада эритроцитов в участках массивных кровоизлияний в ПЖ.

Рвота и мелена — тяжелые симптомы, свойственные деструктивной форме острого панкреатита.

Осложнения могут рано присоединяться к клинической картине панкреатита и обусловливать тяжесть его течения, а также неблагоприятный исход. К осложнениям острого панкреатита G. H. K. Dürr (1979) относит шок, острую почечную недостаточность, плевропульмональные осложнения, энцефалопатию, нарушения свертывания крови, кровотечения, тромбозы, гипергликемию, глюкозурию, гипогликемию, гипокальциемию, кардиопатию, септические осложнения, псевдокисты. Наиболее часто встречаются шок, гипергликемия, плевропульмональные расстройства, кардиопатии и псевдокисты (около 50 %).

Нередко при панкреатите, особенно хроническом, сопровождающемся экзокринной недостаточностью ПЖ, возникают вздутие живота, урчание, частые жидкие испражнения с остатками непереваренной пищи, иногда со зловонным гнилостным запахом. Кал иногда бывает пенистым. Эти симптомы могут быть обусловлены не только экзокринной недостаточностью ПЖ, но и сопутствующим дисбактериозом тонкой и толстой кишок или недостаточностью пищеварения в тонких кишках. Признаки несварения желудка и урчания в животе наблюдаются чаще при погрешностях в диете — потребление цельного молока, мороженого, каш, приготовленных на молоке, соков, жирной пищи, большого количества овощей и фруктов, содержащих много клетчатки. Очень часто хронический панкреатит сопровождается отрыжкой, горьким вкусом во рту, снижением аппетита. Одной из жалоб больных может быть резкая потеря массы тела (15—20 кг). Некоторые формы панкреатита, особенно сопровождающиеся только экзокринной недостаточностью ПЖ, могут протекать без существенной потери массы тела.

Из осложнений хронического панкреатита Н. А. Скуя (1986) прежде всего выделяет: сахарный диабет, кальцификаты (камни) ПЖ, изменения в соседних органах (жировая дистрофия и цирроз печени, эрозивно-язвенные поражения двенадцатиперстной кишки, калькулезный холецистит, стеноз селезеночного угла толстой кишки в результате воспаления клетчатки вокруг ПЖ), тромбоз селезеночной вены и последующее желудочно-кишечное кровотечение, спленомегалия с последующим разрывом или инфарктом селезенки, периферический тромбофлебит нижних конечностей, кардиоваскулярные нарушения, атеросклероз, инфаркт миокарда, стенокардия, ретроперитонеальный фиброз и как следствие — стеноз нижнего горизонтального отдела двенадцатиперстной

кишки, серозные выпоты в плевральную, перитонеальную, перикардиальную полости вследствие раздражения оболочек ферментами после вскрытия псевдокисты, жировые некрозы подкожной основы, костей, суставов, напоминающие по клинической картине ревматоидный артрит, подагру, рак ПЖ на месте хронического воспаления.

Пальпацию ПЖ проводят в положении больного лежа на спине, правом боку и стоя. При глубокой пальпации ПЖ прощупывают у 1 % здоровых мужчин и 4,7 % здоровых женщин (Н. Д. Стражеско, 1948). В. Х. Василенко и соавторы (1984) полагают, что нормальную ПЖ можно прощупать у 4—5 % женщин и 1—2 % мужчин только при исхудании. Нам также не удавалось пропальпировать нормальную ПЖ у пациентов нормальной упитанности. При хроническом панкреатите с выраженным фиброзом ПЖ, при псевдоопухолевой форме, кисте и раке ПЖ ее удается прощупать в виде поперечно расположенного плотного болезненного тяжа (А. А. Шелагуров, 1970).

При обследовании брюшной полости наблюдается болезненность в надчревье. Несмотря на резкую боль, признаки напряжения мышц брюшной стенки, раздражение брюшины часто отсутствует (А. А. Шелагуров, 1970). Патологический процесс в головке ПЖ обычно сопровождается болезненностью при пальпации в зоне Шоффара—Риве, положительными симптомами Захарьина (болезненность в надчревной области справа) и Дюжардена (болезненность в точке, находящейся на середине линии, соединяющей пупок с серединой правой реберной дуги). Аналогично точке Дюжардена описана точка слева при поражении хвоста ПЖ. Для поражения хвоста ПЖ характерна болезненность при пальпации в точке Губергрица—Скульского. При панкреатите возможны также симптом Кера (болезненность в проекции пересечения наружного края правой прямой мышцы брюшной стенки с нижней границей печени), болезненность в точке Малле—Ги (ниже реберной дуги вдоль наружного края левой прямой мышцы). При экзокринной недостаточности ПЖ и диарее часто наблюдается урчание при пальпации в правом фланке (симптом Образцова).

Иногда острый и хронический рецидивирующий панкреатит сопровождается резкой болью в области сердца, которая часто носит типичный стенокардический характер и не купируется нитроглицерином. Поэтому необходимо дифференцировать острый инфаркт миокарда

и панкреатиты, тем более что инфаркт миокарда и стенокардия могут сопровождаться болью в верхней половине живота (эпигастралгия). Нередко при тяжелых формах панкреатита в патологический процесс вовлекается плевра, что сопровождается тахипноэ до 30—40 в 1 мин.

На основании перечисленных выше анамнеза, жалоб и осмотра можно поставить только предварительный диагноз панкреатита и обозначить пути дифференциальной диагностики. Большое значение для диагностики острого и хронического панкреатита (особенно для установления отдельных форм его) имеют лабораторные и инструментальные методы исследования.

Лабораторная диагностика панкреатита

Больным острым и хроническим панкреатитами проводят исследование крови, мочи, каловых масс, дуоденального и перитонеального содержимого.

При исследовании гемограммы больных острым и хроническим панкреатитом (рецидивирующая форма) могут быть обнаружены лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево до нейтрофильных гранулоцитов, эозинофилия, увеличение СОЭ. Иногда при хроническом панкреатите развивается анемия гипохромного характера, особенно при нарушении кишечного всасывания (А. Я. Губергриц, 1984). При тяжелых формах хронического панкреатита, сопровождающихся истощением больных, наблюдается лейкопения (А. А. Шелагуров, 1970).

При биохимическом исследовании крови больных острым и хроническим рецидивирующим панкреатитами отмечаются повышение уровней α_1- и α_2-глобулинов, уменьшение количества альбумина, снижение альбумин-глобулинового коэффициента и определяется активность С-реактивного белка (А. А. Шелагуров, 1970; В. F. Allam, С. М. Imrie, 1977).

У больных острым панкреатитом и хроническим панкреатитом в стадии обострения может нарушаться электролитный обмен, что проявляется снижением в крови количества натрия и кальция, повышением уровня калия при нормальном содержании магния (И. С. Савощенко, 1966). На возникновение гипокальциемии при тяжелых формах острого панкреатита и хроническом кальцифицирующем панкреатите указывают также В. F. Allam, С. М. Imrie (1977), В. Haldimann и соавторы (1980). Однако учитывая этиологическую роль гиперкальциемии в

развитии острого панкреатита, становится понятно, что некоторые формы его сопровождаются гиперкальциемией (E. M. Izsak и соавт., 1980; M. Davies и соавт., 1981). При билиарном панкреатите, выраженном отеке и фиброзе головки ПЖ могут наблюдаться упорная гипербилирубинемия, увеличение содержания основной фосфатазы в крови, а при сопутствующем гепатите нарастает тимоловая проба, появляется положительная реакция Таката—Ара (А. А. Шелагуров, 1970; A. Delcourt, 1982).

Для диагностики острого и хронического панкреатитов, сопровождающихся аутолизом ткани ПЖ, некоторые авторы используют повышение содержания аланин- и аспартатаминотрансферазы в крови (И. Т. Кобылянский, 1971; И. И. Дегтярева, 1983; И. И. Дегтярева и соавт., 1986). Следует учесть тот факт, что панкреатиты часто протекают без повышения активности этих ферментов, а увеличение их содержания в большинстве случаев не сопровождается развитием панкреатита, так как наблюдается также при заболеваниях печени, желчных протоков, инфаркте миокарда. Следовательно, повышение уровня трансаминаз в крови не специфично для поражений ПЖ и определение их активности при панкреатитах ограничено (В. В. Меньшиков, 1973). Наибольшее диагностическое значение имеет выявление повышенного уровня аспартатаминотрансферазы, наблюдаемого при билиарных панкреатитах и содружественных гепатитах, например, при злоупотреблении алкоголем (M. J. McMahon, 1979; A. Delcourt, 1982). J. Gossum и соавторы (1984) считают, что для диагностики билиарного панкреатита более информативным тестом является определение повышения активности аспартатаминотрансферазы, чем определение содержания аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, γ- глутамилтранспептидазы и билирубина в крови.

Определение активности лактатдегидрогеназы не имеет большого диагностического значения в связи с тем, что повышение ее уровня наблюдается только у небольшого количества больных панкреатитом. Кроме того, отсутствует специфическая связь этого фермента с ПЖ, так как активность его может быть повышена при заболеваниях печени, почек, инфаркте миокарда, эмболии легочной артерии (Б. Я. Барий, Г. Г. Серочкин, 1975).

В последнее десятилетие для диагностики заболеваний ПЖ применяют иммунологические методы, которые можно разделить на три группы (С. К. Вельбри, 1985).

1. Определение содержания нормальных и измененных антигенов ткани, а также отдельных составных компонентов ПЖ в крови и биологических жидкостях.

2. Определение количества антител или сенсибилизированных лимфоцитов против антигенов ПЖ или ее отдельных компонентов, комплексов антиген—антитело как показателей иммунного ответа.

3. Определение иммунологических показателей, характеризующих состояние иммунной системы в целом, степень ее реактивности.

При патологических состояниях ПЖ часто продуцируется и поступает в кровоток избыточное количество различных антигенных компонентов ее, определение содержания которых может служить диагностическим тестом. Во многих случаях иммунологические методы могут вытеснить биохимические, так как первые оказались более точными, чувствительными и специфичными.

У части больных под влиянием различных физико-химических или биологических факторов некоторые продукты ПЖ синтезируются в измененном виде, отличаясь от нормальных тканевых компонентов иммунологически. Избыточное поступление в кровь нормальных или измененных компонентов является не только основанием для диагностических тестов, но часто и причиной возникновения в организме иммунного ответа. Развитие иммунной реакции при заболеваниях ПЖ связано в основном с эндогенными антигенами — тканевыми компонентами ПЖ.

Для выявления антигена ПЖ в крови больных панкреатитом применяются легко воспроизводимые серологические методы — реакция преципитации в агаре и реакция связывания комплемента. Выявление антигена характерно для острой фазы болезни, при стихании патологического процесса он обычно не обнаруживается в крови. Частота выявления антигена ПЖ при панкреатите зависит от стадии и формы заболевания. При отечном панкреатите и обострении хронического он обнаруживался в 50—60 % случаев, а при ремиссии хронического панкреатита — в 33,3 %. Антиген был выявлен у всех больных геморрагическим и абсцедирующим панкреатитом в течение длительного времени (С. К. Вельбри, 1985).

Большинство клинико-иммунологических исследований панкреатита связаны с выявлением антипанкреатических антител для установления диагноза и течения заболевания. Благодаря частому обнаружению, относи-

тельной специфичности антипанкреатических антител при острых формах панкреатита эту реакцию можно использовать для диагностики последних (К. А. Сидоров и соавт., 1968; А. М. Ногаллер, В. Д. Казарина, 1981; С. К. Вельбри, 1985).

На выраженность антителообразования косвенно указывает и уровень IgG, IgA и IgM в крови. При сопоставлении содержания Ig с циркулирующими антипанкреатическими антителами выявлена существенная корреляция между уровнем IgM и обнаружением антител. Отсутствие антипанкреатических антител и низкий уровень Ig при тяжелой форме панкреатита является неблагоприятным признаком и указывает на низкую реактивность организма больного (С. К. Вельбри, 1985). При наблюдении больных острым панкреатитом в динамике обычно наряду с постепенным повышением уровня Ig отмечалось и увеличение содержания циркулирующих иммунных комплексов (С. К. Вельбри, 1985).

С. К. Вельбри (1985) проанализировала результаты одновременного определения содержания антигена ПЖ, антипанкреатических антител и иммунных комплексов. При остром приступе панкреатита вследствие обширной деструкции ткани в крови часто появляется антиген. В ответ на его высвобождение образуются антипанкреатические антитела, соответственно повышается уровень Ig. Образуются и циркулирующие иммунные комплексы, содержащие преимущественно IgM. В комплексах выявлены тканевые антигены, комплемент. Как полагает автор, у большинства больных иммунные комплексы при панкреатите способствуют элиминации поврежденной ткани, ферментов, но не исключена возможность, что при длительной циркуляции в крови они, наоборот, могут осложнять патологический процесс.

Для характеристики Т-системы (клеточного звена иммунитета) определяют количество Т-лимфоцитов и их субпопуляций в крови, способность лимфоцитов под воздействием митогенов дифференцироваться в бласты, проводят также кожные тесты. Отрицательная реакция на туберкулин, трихофитин, динитрохлорбензол и другие антигены свидетельствует обычно о сниженной реактивности организма больного. По данным Х. Р. Нутт (1981), А. М. Ногаллера и В. Д. Казариной (1981), количество Т-лимфоцитов, а также их способность реагировать на фитогемагглютинин снижаются при тяжелых формах панкреатита. Постепенная нормализация этих показателей свидетельствует о ремиссии болезни.

При исследовании иммунологических изменений у больных хроническим панкреатитом (Н. Б. Губергриц, 1987) выявлено снижение бактерицидных свойств сыворотки крови, прогрессирующее в процессе лечения. Отмечена высокая сенсибилизация к микробным антигенам — кишечной палочке, стрептококку, стафилококку. Обнаружено повышение содержания IgA и IgM в крови. В то же время оказалась сниженной функция Т-системы — уменьшение количества Т-лимфоцитов (в реакции спонтанного розеткообразования) и их функциональной активности (снижение индекса стимуляции в реакции бластной трансформации лимфоцитов с фитогемагглютинином). Возможно с этим связана активизация В-системы, в частности увеличение количества В-лимфоцитов в периферической крови.

Наиболее важное значение имеет определение в сыворотке крови специфических и неспецифических биологически активных веществ, отражающих заинтересованность ПЖ в патологическом процессе. Это в первую очередь касается панкреатических протеаз — трипсина, химотрипсина, эластазы и, отчасти, калликреина, активность которых отражает не только тяжесть течения панкреатита, но и уровень общебиологических процессов, например шока.

Определенный интерес представляет давно известный способ диагностики панкреатита по определению активности α-амилазы в крови и моче. Несмотря на то что многие авторы отмечают значение повышенной амилазурии и амилаземии при панкреатитах (Н. И. Панченко, А. Я. Жарковская, 1975; А. Я. Жарковская, 1975 1978; В. И. Филин и соавт., 1978; W. Salt, S. Schenker, 1976; J. E. Hegarty и соавт., 1978), имеются усовершенствованные методы определения содержания амилазы в крови по Огневу, в слюне (Г. А. Абрайтене, Я. К. Кондрацкене, 1968; J. E. Hegarty и соавт., 1978); определение амилолитической активности в биологических жидкостях у больных даже с острым панкреатитом часто дает отрицательный результат. Так, по данным А. А. Смирнова и И. Б. Кривоносова (1975), из 72 больных острым панкреатитом повышение уровня амилазы в моче (более 128 ед.) выявлено у 24 больных, у остальных активность фермента была в пределах нормы. По мнению авторов, это можно объяснить тем, что содержание амилазы начинает повышаться через 4—6 ч после начала заболевания (часть больных доставлена в клинику в первые 4—6 ч от начала заболевания) и нормализуется через 4—8 ч. Тя-

желые формы панкреатита, в частности некрозы паренхимы ПЖ, также не сопровождаются высокой амилазурией. Считается, что на ранних стадиях острого панкреатита определение уровня амилазы в крови более информативно, чем в моче, в то же время амилазурия сохраняется более длительно. Так, активность α-амилазы в сыворотке крови начинает повышаться через 2—12 ч от начала заболевания и достигает максимума к концу 1-х суток, превышая к этому времени верхнюю границу нормы в 5—20 раз. Существует мнение, что определение содержания амилазы в моче более информативно, чем в крови (P. Wettendorff и соавт., 1970; G. Iacobson, 1975).

Преимуществом амилазурической пробы перед исследованием α-амилазы в сыворотке крови является доступность получения мочи и возможность повторения анализа несколько раз. Кроме того, в моче, которая собирается за несколько часов, можно обнаружить даже кратковременное повышение содержания амилазы. Поэтому до сих пор для диагностики заболеваний ПЖ используется амилазурическая проба, так как она наиболее удобна для дифференциальной диагностики (Н. А. Скуя, В. Д. Макена, 1976; Н. А. Скуя, 1981).

Многочисленные методы определения активности амилазы делятся на амилокластические (по определению скорости уменьшения содержания крахмала в пробе) и сахарафицирующие (основаны на определении скорости гидролиза крахмала под влиянием амилазы по приросту редуцирующих сахаров). Сахарафицирующие методы объемны, менее чувствительны и поэтому не нашли широкого распространения (М. М. Богер, 1982). Аминокластические методы по способу регистрации делятся на следующие виды (М. М. Богер, 1982): 1) определение вязкости раствора, которая уменьшается по мере расщепления крахмала; следует отметить неточность методики и громоздкость аппаратуры; 2) определение мутности раствора, которая по мере расщепления крахмала уменьшается; методика неточна из-за нестабильности исходного раствора крахмала; 3) проба с йодом, которая основана на окраске йодом оставшегося нерасщепленным крахмала; методика получила широкое распространение в клинической практике; 4) методы с применением окрашенных субстратов, которые получают в готовом виде; под влиянием амилазы субстрат расщепляется, высвобождая краситель, по концентрации последнего судят об активности амилазы; методы крайне просты и точны, однако из-за необходимости использования готовых субстратов

ограничены в употреблении; 5) методы радиоиммунологического анализа — основаны на употреблении в качестве субстрата крахмала, меченного углеродом; об активности амилазы судят по высвободившемуся ^{14}C; метод точен и высоко воспроизводим, однако требует готовые наборы и радионуклидную лабораторию.

Наиболее распространенным амилокластическим методом, применяемым в нашей стране, является определение активности амилазы в крови и моче по Смиту—Роу. Метод основан на фотометрическом определении интенсивности окраски йодом, которая зависит от количества оставшегося нерасщепленного крахмала.

Оборудование: фотоэлектроколориметр, водяная баня.

Реактивы. 1. 2 % раствор крахмала, который рекомендуется готовить ежедневно. Для этого к 1 мл холодной дистиллированной воды добавляют 0,2 г крахмала, размешивают его, затем доливают 6 мл горячей дистиллированной воды и ставят на кипящую водяную баню до полного растворения. После этого дистиллированной водой объем доводят до 10 мл. Субстрат должен быть прозрачным. 2. Фосфатный буферный раствор с pH 7,1. Для его приготовления смешивают 7,62 г кислого фосфата калия (KH_2PO_4) и 20,45 г двузамещенного фосфата натрия (Na_2HPO_4), доводят объем дистиллированной водой до 1000 мл. 3. 3 % раствор хлорида натрия. 4. 0,1 н. раствор йода: 3 г йодида калия вносят в 2,5 мл дистиллированной воды, добавляют 1,2 г кристаллического йода и доводят объем дистиллированной водой до 10 мл. 5. 1 н. раствор хлористоводородной кислоты.

Ход исследования	*Опыт, мл*	*Контроль (один на все опыты), мл*
1. Раствор крахмала	5	5
2. Буферный раствор	3	3
3. Раствор хлорида натрия	1	1
4. Смешивать и 10 мин подогревать при температуре 37 °C		
5. Сыворотка крови или моча	1	1
6. 1 н. раствор хлористоводородной кислоты	—	2
7. Смешивать и термостатировать в течение 30 мин при температуре 37 °C		
8. 1 н. раствор хлористоводородной кислоты	2	—
9. По 0,2 мл из каждого опыта и контроля вносят в колбу с раствором йода, смешивают		
10. Фотометрия		

Для приготовления рабочего раствора йода в колбы емкостью 50 мл вносят 40 мл дистиллированной воды, 0,5 мл 1 н. раствора хлористоводородной кислоты и 0,1 мл 0,1 н. раствора йода. Коли-

чество колб должно соответствовать количеству пробирок с опытом и контролем. Фотометрия производится в кювете емкостью 1 мл при красном светофильтре (длина волны 630—690 нм) против воды.

$$\text{Расчет: } \frac{E_к - E_о}{E_к} \cdot 1000 \text{ ед. амилазы в 100 мл крови или мочи,}$$

где $E_к$ — экстинкция контроля, $E_о$ — экстинкция опыта.

Единица активности амилазы соответствует 0,01 г расщепленного крахмала при условии инкубации в течение 30 мин при температуре 37 °С. В норме активность амилазы в сыворотке крови составляет 80—120 ед., а в моче — 200—400 ед. (цит. по М. М. Богеру, 1982).

Для определения содержания α-амилазы в нашей стране широко применяется метод Каравея, который, согласно приказу МЗ СССР № 960 от 15.10.1974 г. «Об унификации клинических лабораторных методов исследования», унифицирован.

Определение активности α-амилазы в сыворотке крови и моче амилокластическим методом.

Реактивы. 1. Субстрат — крахмал. Используется высушенный до постоянной массы при температуре 110 °С водорастворимый крахмал (для колориметрии). 0,2 г крахмала суспендируют в 1 мл холодной воды, затем добавляют 6—7 мл горячей дистиллированной воды, колбу погружают в кипящую водяную баню до полного растворения крахмала и доводят объем до 10 мл. Субстрат должен быть прозрачным. Готовится ежедневно.

2. 0,1 М фосфатный буфер рН 7,2 готовят ежедневно: 72 мл 0,1 М двузамещенного фосфата натрия (17,4 г Na_2HPO_4 доводят до 1000 мл дистиллированной водой) смешивают с 28 мл 0,1 М однозамещенного фосфата калия (13,6 г KH_2PO_4 доводят до 1000 мл дистиллированной водой). Растворы хранят в холодильнике в течение 10—15 дней. 3. 3 % раствор натрия хлорида.

4. 1 н. раствор хлористоводородной кислоты.

5. 0,1 н. раствор йода. Растворяют 30 г йодида калия в 250 мл дистиллированной воды, туда же вносят 12,7 г кристаллического йода и доводят объем до 1000 мл водой. Хранят в посуде из темного стекла. Раствор стоек.

Оборудование: фотоэлектроколориметр, термостат, водяная баня, колбы мерные.

Ход определения: 0,5 мл раствора крахмала, подогретого до 90 °С, смешивают с 0,3 мл фосфатного буфера и 0,1 мл 3 % раствора хлорида натрия. После нагревания в течение 10 мин при температуре 37 °С прибавляют 0,1 мл сыворотки крови или 0,1 мл профильтрованной мочи в разведении 1 : 10 или 1 : 100. Содержимое хорошо размешивают и инкубируют точно 30 мин при температуре 37 °С. Инкубацию прерывают прибавлением 0,1 мл хлористоводородной кислоты. 0,2 мл содержимого пробирки переносят в мерную колбу емкостью 50 мл. Прибавляют около 40 мл воды, 0,5 мл хлористоводородной кислоты, 0,1 мл раствора йода и доливают до метки дистиллированной водой. Параллельно делают контрольную пробу для определения начальной экстинкции крахмала, введенного в реакционную смесь. Контроль ставят, как опыт, но хлористоводородную кислоту прибавляют до инкубации. Опытную и контрольную пробы измеряют сразу же на фотоэлектроколори-

метре при длине волны 630—690 нм (красный светофильтр) в кювете с толщиной слоя 1 см против воды.

Расчет: $\frac{E_к - E_о}{E_к} \cdot 10 \cdot 20$ = мг крахмала, гидролизованного 1 мл 1 мл сыворотки крови или мочи за 1 ч инкубации при температуре 37 °С,

где 10 — количество крахмала в миллиграммах, введенного в опытную и контрольную пробы; 20 — коэффициент пересчета на 1 мл сыворотки крови или мочи и на 1 ч инкубации. При пересчете активности фермента в моче результаты соответственно следует умножить на разведение.

Нормальные показатели активности фермента в сыворотке крови — 16—30 мг, в моче — до 160 мг крахмала, гидролизованного 1 мл биологической жидкости за 1 ч инкубации при температуре 37 °С.

В практическом здравоохранении применяют полуколичественный метод Вольгемута, основанный на расщеплении крахмала α-амилазой при использовании серии разведенной мочи методом переката (в каждой последующей пробирке увеличивается разведение в кратное число раз). Метод устарел и его использование оправдано лишь при остром панкреатите в приемных отделениях хирургических стационаров. Для ориентировки этот метод оказывает большую помощь практическому врачу (Н. А. Скуя, 1981, 1986). По Вольгемуту амилаза в норме составляет в крови до 32 ед., в моче — до 64 ед.

Существуют и другие, менее распространенные методы определения содержания α-амилазы в крови и моче. Из них в клинической практике может быть широко использован метод Алерта (Н. А. Скуя, 1981). Концентрация субстрата и фермента в исследуемой смеси по этому методу очень близки к показателям, используемым по методу Каравея. Однако по сравнению с последним метод Алерта имеет преимущества: время проведения короче и хранение мочи в холодильнике даже в течение 24 ч не приводит к потере активности α-амилазы.

По рекомендации Н. А. Скуи (1975), целесообразно исследовать не концентрацию, а дебит уроамилазы в час или за сутки. Нормальный показатель амилазурии составляет 0,5—2,5 г/ч по Алерту. При обследовании больных с хроническим или острым панкреатитом в фазе обострения регистрируется увеличение показателя в 2—10 раз.

Для выполнения метода Алерта необходимы реактивы: 1) субстрат: 0,5 г крахмала+1 г натрия хлорида+2 г цитрата натрия+100 мл дистиллированной воды (pH 7,3); 2) 4 мл 0,1 н. раствора йода+дистиллированной воды до 500 мл; 3) 20 % раствор сульфосалициловой кислоты.

Ход определения: 2,4 мл субстрата+0,1 мл мочи (контроль: субстрат+дистиллированная вода); инкубация 30 мин (температура 37°С)+2,5 мл раствора сульфосалициловой кислоты; сме-

шение; 0,15 мл смеси+10 мл раствора йода; фотоэлектроколориметрия (красный светофильтр 630—690 нм, кювета 1 мл).

Расчет: $(E_к - E_о) \times 33300 =$ мг%; 10000 мг% $\times$ диурез в миллилитрах за 3 ч = количество крахмала в граммах, переваренного α-амилазой, выделившейся в 3-часовой порции мочи (цит. по Н. А. Скуя, 1981).

Ряд исследователей предложили определять активность α-амилазы после стимуляции секреции ПЖ секретином, прозерином, фуросемидом (Ц. Г. Масевич, Л. П. Подоплекина, 1974; М. Л. Даниелян, Э. Г. Григорян, 1976). В стадии ремиссии при поздних атрофических процессах в ткани ПЖ всеми перечисленными методами может быть зарегистрирована гипоамилазурия, что свидетельствует о снижении экзокринной функции ПЖ.

Уровень сывороточной амилазы нормализуется обычно через 2—4 дня, а повторное повышение активности ферментов указывает на плохой прогноз и возможные осложнения.

Усиленное поступление ферментов ПЖ в кровь («уклонение ферментов») обусловлено нарушением целостности паренхимы ПЖ либо острым застоем секрета на том или ином участке протоков ПЖ (М. И. Кузин и соавт., 1985). Следует отметить, что при хроническом панкреатите вне стадии обострения концентрация панкреатических энзимов может быть не повышена, а даже снижена.

ПЖ не является единственным источником амилазы, что подтверждено в эксперименте: удаление органа не сопровождается исчезновением амилолитической активности крови. Помимо ПЖ амилаза образуется в околоушной железе, печени, скелетных мышцах, почках, легких, яичниках, маточных трубах (М. М. Богер, 1982; A. D. Tait и соавт., 1984). Амилаза, связанная с альбуминами сыворотки крови, имеет печеночное происхождение, а при заболеваниях ПЖ изменяется содержание амилазы, образующейся панкреацитами и входящими в глобулиновую фракцию сыворотки крови. Существует мнение, что при остром панкреатите и обострении хронического при аутолизе ПЖ амилаза поступает в оттекающую от железы венозную кровь. При остром панкреатите фермент сначала поступает в перитонеальный экссудат, затем в лимфатические сосуды и кровеносное русло (М. И. Кузин и соавт., 1985).

Амилаза имеет небольшую молекулярную массу (около 5300 Д) и относится к тубулопротеинам. Таким образом, фильтруясь через клубочки почечного тельца, она частично реабсорбируется в проксимальной части кана-

льца нефрона. Клиренс амилазы прямо пропорционален клиренсу креатинина и составляет около 3 % клубочковой фильтрации. Острый панкреатит сопровождается специфическим повреждением проксимальной части канальца нефрона, которое приводит к снижению реабсорбции и увеличению почечного клиренса (S. J. Johnson и соавт., 1976). Следовательно, выделение амилазы с мочой при остром панкреатите обусловлено, с одной стороны, гиперамилазурией, с другой — подавлением канальцевой реабсорбции. При этом коэффициент клиренс амилазы/клиренс креатинина (амилазокреатининовый клиренс) резко увеличивается. В норме он составляет 1, а при остром панкреатите может возрастать до 3. Панкреатическая амилаза выделяется быстрее, чем слюнная, и можно предположить, что амилазокреатининовый клиренс увеличивается пропорционально повышению уровня панкреатической изоамилазы.

Метод определения амилазокреатининового клиренса более чувствителен и специфичен для острого панкреатита по сравнению с методом определения активности α-амилазы в крови и моче. Особенно целесообразным является определение амилазокреатининового клиренса для идентификации продолжающегося воспаления, наличия псевдокисты или абсцесса ПЖ при установленном диагнозе острого панкреатита (W. R. Murray и соавт., 1981).

Диагностическое значение имеет определение активности изоферментов α-амилазы — изоамилаз, особенно в крови при хроническом панкреатите с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ. При определении количества изоамилазы ингибиторным методом у здоровых лиц и больных хроническим панкреатитом установлено выраженное снижение уровня панкреатической изоамилазы у больных по сравнению со здоровыми (А. Д. Jait и соавт., 1984). Диагностическая чувствительность амилазы составила 50 % (чувствительность общей амилазы — 9 %), а специфичность — 95 %.

В последние десятилетия удалось установить два типа изоэнзимов изоамилаз: панкреатический и саливарный — слюнной (A. Delcourt, 1982). Причем активность панкреатической изоамилазы повышается при остром панкреатите, снижается при хронической форме с экзокринной недостаточностью ПЖ и полностью исчезает после панкреатэктомии (A. Delcourt, 1982). Как свидетельствуют данные A. L. Warshaw (1976), у здоровых людей приблизительно 40 % общей сывороточной амилазы пред-

ставлено панкреатическим типом, а 60 % — амилазой слюнных желез. При остром и некоторых формах хронического панкреатита большая часть амилазы в сыворотке крови представлена панкреатической изоамилазой. В то же время имеются указания (S. K. Dutta и соавт., 1981; C. Ellis и соавт., 1982), что при дисфункции слюнных желез, опухолях, особенно легких, повышается уровень амилазы слюнного типа.

Определение активности панкреатической изоамилазы (p-type) проводилось методами гель-электрофореза, электрического фокусирования и хромотографии (A. L. Warshaw, 1977). Они довольно трудоемки и мало применимы в условиях клинических лабораторий. Разработан упрощенный метод, основанный на ингибировании слюнного компонента амилаз, позволяющий определять панкреатическую амилазу (M. D. O'Donnell и соавт., 1977). Этот метод легко воспроизводим по сравнению с другими (J. E. Berk и соавт., 1981; C. Ellis и соавт., 1982; P. G. Lankisch и соавт., 1986). Он основан на способности очищенного протеина, который получают из спиртовых экстрактов пшеницы, специфически связывать амилазу слюны, что дает возможность определить активность панкреатической изоамилазы. Установлено, что ингибиторная способность белка, выделенного из пшеницы, по отношению к слюнной амилазе в 100 раз выше, чем к панкреатической изоамилазе (A. D. Tait и соавт., 1984).

По данным S. A. Tuzhilin, D. A. Dreiling (1984), в сыворотке крови амилаза присутствует не только в свободной форме, но и связанной с ингибитором. При разведении цельной сыворотки крови или ее инкубации с протеолитическим энзимом происходит диссоциация комплекса амилаза—ингибитор, что вызывает повышение регистрируемой активности амилазы. Низкий уровень фермента очень часто сочетается с высокой активностью ингибитора и наоборот.

Разработаны методы, основанные на иммунохимическом разделении изоэнзимов амилазы (J. A. Carney, 1976; S. D. Crouse и соавт., 1980; M. Ogawa и соавт., 1981). Кроме того, описаны методы разделения изоэнзимов изоамилазы с помощью поликлональных антител. Но эти методы, как полагают T. E. Mifflin и соавторы (1985), не являются столь специфичными для панкреатической амилазы, как метод моноклональных антител. Описан быстрый метод, выполняемый в течение 10 мин, позволяющий отделить амилазу слюны адсорбцией на моно-

клональных антителах, которые фиксированы на твердой фазе. Это позволяет определить истинную активность панкреатической α-амилазы (T. E. Mifflin и соавт., 1985).

Помимо исследования активности α-амилазы в крови и моче, некоторые исследователи используют методы определения содержания α-амилазы в слюне. В зависимости от формы панкреатита в слюне может наблюдаться как повышение, так и снижение активности α-амилазы. Особое значение имеет снижение уровня амилазы в слюне, которое сопровождает хронический панкреатит с экзокринной недостаточностью ПЖ. Эти методики отличаются простотой и неинвазивностью (P. G. Lankisch, 1982).

Большого внимания заслуживает определение содержания ферментов в крови, обладающих липолитической активностью,— липазы и фосфолипазы А. Как указывает П. А. Бэнкс (1982), количество сывороточной липазы обычно изменяется параллельно уровню α-амилазы. По данным автора, повышение активности липазы встречается часто, в ряде случаев оно опережает гиперамилаземию и обычно сохраняется дольше. Поэтому считают, что нужно чаще определять уровень липазы в крови (М. И. Кузин и соавт., 1985; Н. А. Скуя, 1986). Существует мнение, что трудности, которые связаны с воспроизведением метода определения активности липазы, ограничивают интерес к определению этого фермента для диагностики и панкреатита. Представление о том, что гиперлипаземия сопровождает острые и некоторые формы хронического панкреатита дольше, чем амилаземия, не подтверждено в исследованиях L. L. Lifton и соавторов (1974). По данным E. Thieme и соавторов (1986), одним из наиболее чувствительных показателей поражения ПЖ является повышенный уровень липазы в крови. W. Rick (1972) установил, что в моче человека липаза отсутствует, а липолитическая активность, определяемая некоторыми авторами в моче (Ж. П. Гудзенко, 1980), представляет собой артефакт или может быть отнесена за счет активности эстераз. Существующая противоречивость мнений не является основанием для негативного отношения к определению содержания липазы в крови как диагностического показателя. Повышение уровня этого фермента наблюдается также при поражении желчных протоков, кишечной патологии (непроходимость). Клинические наблюдения свидетельствуют, что у большинства больных острым и хроническим рецидивирую-

щим панкреатитом наблюдается увеличение содержания липазы в крови, в период же ремиссии активность ее находится в пределах нормы.

Наиболее специфичным субстратом для липазы является триолеин (оливковое масло). Эстеразы на него не действуют. Несмотря на наличие специфического субстрата, имеются некоторые трудности при определении уровня липазы в крови. Активность фермента зависит от площади его соприкосновения с жиром, то есть от степени дисперсности эмульсии жира. Простых технических средств для получения строго заданной дисперсности эмульсии пока нет. Эмульсия жиров, применяемая для определения содержания липазы в крови, нестойкая и не имеет определенной дисперсности. Поэтому методы определения активности липазы с применением эмульсии жиров сопряжены с ошибками. Все это побудило многих исследователей к поиску субстратов, специфически расщепляющихся липазой, но не эстеразами. J. G. Meyer-Bertenrath и H. Kaffarnik (1968) синтезировали субстрат, состоящий из флюоресцеина и дилауриновой кислоты, который оказался специфичным для панкреатической липазы.

Для определения активности липазы в крови наиболее воспроизводимы методы Титца и Фиерека (1966), а также с использованием в качестве субстрата эфира флюоресцеина и дилауриновой кислоты.

Определение активности липазы в крови по Титцу и Фиереку. Под влиянием липазы оливковое масло расщепляется с образованием жирных кислот, которые титруются основанием. По количеству ушедшего на титрование основания судят об активности липазы.

Реактивы. 1. Эмульсия оливкового масла: 93 мл дистиллированной воды, 0,2 г бензоата натрия и 7 мг гуммиарабика хорошо смешивают. К этой смеси добавляют 93 мл оливкового масла (медленно). Затем смесь эмульгируют в течение 10—15 мин сначала на малых, а затем на больших оборотах. 2. 0,2 М трис-буфер с pH 8,0: 50 мл 0,4 н. трис-гидроксиметиламинометана (48,4 г/л) смешивают с 26,8 мл 0,4 н. хлористоводородной кислоты и доводят до 100 мл дистиллированной водой. 3. Индикатор: 1 г тимолфталеина растворяют в 100 мл этанола. 4. 0,05 н. раствор едкого натрия, не содержащий карбонаты.

Ход исследования	*Опыт*	*Контроль (один на все опыты), мл*
1. Буферный раствор	1 мл	1 мл
2. Эмульсия оливкового масла	0,5 мл	0,5 мл
3. Дистиллированная вода	2,5 мл	2,5 мл
4. Сыворотка крови	1 мл	—

5.	Смешивать, затем инкубировать в термостате в течение 2 ч при температуре 37 °C		
6.	Перенести содержимое всех пробирок в эрленмейеровские колбы емкостью 50 мл		
7.	Этанол	3 мл	3 мл
8.	Сыворотка крови	—	1 мл
9.	1 % раствор тимолфталеина	4 капли	4 капли
10.	Титрование 0,05 н. едким натрием		

В норме активность липазы в крови составляет 0,5—1,5 ед.

Определение содержания липазы в крови с применением в качестве субстрата эфира флюоресцеина и дилауриновой кислоты (Богер, Дыкуль, 1973). Метод основан на расщеплении под влиянием липазы эфира флюоресцеина и дилауриновой кислоты с последующим определением концентрации флюоресцеина. По количеству освободившегося флюоресцеина судят об активности липазы.

Реактивы. 1. Основной раствор эфира флюоресцеина и дилауриновой кислоты. 2. Флюоресцеин чистый. 3. Этиленгликольмонометиловый эфир (метилсолясольф). 4. 0,1 М трис-буфер (pH 8,0). 5. 0,14 н. раствор хлорида натрия.

Для приготовления основного раствора субстрата 1 ммоль (7 мг) флюоресцеина и дилауриновой кислоты разводят в 10 мл метилсолясольфа. Для приготовления рабочего раствора к 0,4 мл основного раствора добавляют 1,6 мл метилсолясольфа и 8 мл трис-буфера. Сыворотку крови разводят 0,14 н. раствором хлорида натрия в 2 раза. В пробирки с опытом помещают субстрат и сыворотку крови. В контроле находятся субстрат и вода.

Ход исследования	*Опыт, мл*	*Контроль (один на все опыты), мл*
1. Рабочий раствор субстрата	1	1
2. Сыворотка крови в разведении 1 : 5	1	—
3. Дистиллированная вода	—	1

Концентрацию флюоресцеина определяют по калибровочной кривой. Для ее построения 20 мг чистого флюоресцеина разводят в 250 мл дистиллированной воды. В 1 мл полученного раствора содержится 80 мкг флюоресцеина, затем 1 мл этого раствора доводят до 50 мл дистиллированной водой. В 1 мл этого раствора содержится 1,6 мкг флюоресцеина, это количество служит исходным раствором для последующих разведений.

Активность липазы выражается в микрограммах флюоресцеина, освобождающегося под влиянием 1 мл сыворотки крови за 30 мин инкубации при pH 8,0 и температуре 37 °C. Активность липазы в крови составляет у здоровых 1,38 ед./мл ±0,24 ед./мл. Эфир флюоресцеина и дилауриновой кислоты синтезируется по методике Мейера—Бертенрата, Каффарника.

Учитывая значение в патогенезе панкреатита активации фосфолипазы, в настоящее время большое внимание уделяется изучению содержания этого фермента в крови и разработке методов его определения. Фосфоли-

пазу А определяют не только в ПЖ, но и в печени человека и разных животных. Как уже упоминалось, в ПЖ содержатся два типа фосфолипазы: A_1 и A_2 (лабильная и стабильная соответственно). Фосфолипаза A_2 наиболее специфична для ПЖ и широко изучается в связи с ее участием в патогенезе панкреатитов. Фосфолипаза A_2 локализована в панкреацитах, что определяется гистохимически (T. J. Nevalainen и соавт., 1983). Как полагают T. J. Nevalainen и соавторы (1985), фосфолипаза является идеальным маркером поражения ацинарных клеток ПЖ при панкреатите.

Недавно человеческая панкреатическая фосфолипаза A_2 была очищена, что позволило разработать радиоиммунологический метод определения ее содержания в крови. В норме уровень сывороточной фосфолипазы A_2 колеблется от 2 до 7,9 нг/мл, а у больных острым и некоторыми формами хронического панкреатитов повышается до 4000 нг/мл.

T. J. Nevalainen и соавторы (1985) разработали новый флюороиммунологический метод определения содержания фосфолипазы A_2 в крови. При исследовании иммунореактивную фосфолипазу A_2 определяли в сыворотке крови у 50 здоровых лиц и 103 больных острым панкреатитом. Последние были сгруппированы в соответствии с этиологией и тяжестью течения болезни. По данным авторов, при остром панкреатите концентрация фосфолипазы A_2 нарастала в течение 1-го дня после поступления больных в стационар во всех группах и возвращалась к норме более медленно, чем амилазы, особенно у больных тяжелым алкогольным панкреатитом. У этих больных концентрация фосфолипазы A_2 составляла 42,6 мкг/л (в группе здоровых — 5,5 мкг/л). Содержание фосфолипазы и активность амилазы были тесно связаны во всех группах. Диагностическая чувствительность метода для тяжелого алкогольного панкреатита составляла 90,9 %. Иммунохимическое определение активности фосфолипазы A_2 обеспечивает быстрое и специфическое выявление повреждений ацинарных клеток. В дополнение к ранней диагностике острого панкреатита определение уровня фосфолипазы A_2 может быть использовано для дифференциальной диагностики легких и тяжелых форм панкреатита.

Фосфолипазу A_2 определяют в активной и неактивной форме, в то время как α-амилазу и липазу — только в активной. Их активность легко изменяется под влиянием различных неспецифических факторов (W. E. Han-

sen и соавт., 1982). Флюороиммуноанализ, используемый для определения уровня сывороточной фосфолипазы A_2, является простым и более чувствительным, чем радиоиммунологический.

Не менее важную роль для диагностики панкреатита играет выявление прямыми или косвенными методами активности панкреатических протеаз: трипсина, химотрипсина, эластазы и карбоксипептидазы. Следует учесть, что ПЖ является единственным источником трипсина, поэтому определение его содержания может быть более полезным для суждения о поражении ПЖ, чем других ферментов (П. А. Бэнкс, 1982; М. И. Кузин и соавт., 1985; Н. А. Скуя, 1986). Все панкреатические протеазы, особенно трипсин и химотрипсин, очень быстро связываются с сывороточными ингибиторами немедленного и замедленного действия. Поэтому большинство исследователей отрицают возможность определения активного трипсина в крови биохимическими методами, хотя синтетические субстраты, избирательно подверженные действию трипсина, используют для определения активности трипсина в сыворотке крови. Фактически этими методами определяют не концентрацию трипсина, а суммарную активность различных протеаз. Для определения содержания трипсина в сыворотке крови наиболее часто применяют метод Хэвербека. Большое распространение получили методы с применением в качестве субстрата н-бензоил-л-аргинин-пара-нитроанилина (БАПНА). Методика предложена B. J. Haverback (1960), B. E. Erlanger и соавторами (1961) с последующими многочисленными модификациями, касающимися условий реакции. Так, В. А. Шатерников (1969) и Л. И. Геллер (1979) вместо трис-буфера применяют барбиталовый буфер. Как показывает опыт (М. М. Богер, 1982), рекомендуемая авторами концентрация барбитала близка к насыщенному раствору, в результате этого препарат легко выпадает в осадок, придавая мутность раствору, что затрудняет фотометрирование. Фотометрия на двух волнах сопряжена с неточностями. Исходя из этих соображений следует применять трис-буфер, как это предлагают B. J. Haverback (1960), B. E. Erlanger и соавторы (1961).

Определение активности трипсина по Хэвербеку — Эрлангеру. Оборудование: спектрофотометр, термостат.

Базисные реактивы. 1. Трис. 2. Хлорид кальция. 3. Диметилформамид. 4. 0,001 н. раствор хлористоводородной кислоты. 5. Нитроанилин 0,1 мкМ: 13,8 г нитроанилина разводят в 1 л дистиллированной воды. 6. Хлорид натрия 0,14 н. 7. БАПНА. 8. 30 % раствор уксусной кислоты.

Рабочие растворы. 1. Трис-буфер 0,2 М раствор с pH 7,8: 24,23 г триса и 3,67 г хлорида кальция разводят в 800 мл дистиллированной воды. pH 7,8 устанавливают с помощью 2 н. раствора хлористоводородной кислоты. Затем объем доводят до 1000 мл дистиллированной водой. 2. Раствор субстрата (20 мг%): 2 мг БАПНА растворяют при легком нагревании в 0,1 мл диметилформамида, затем добавляют трис-буфер до 10 мл. 3. 30 % раствор уксусной кислоты.

Ход исследования	*Опыт, мл*	*Контроль, мл*
1. Сыворотка крови в разведении 1 : 2	0,5	0,5
2. Субстрат	4	4
3. Раствор уксусной кислоты	—	1
4. Термостатирование 30 мин при температуре 37 °C		
5. Раствор уксусной кислоты	1	—
6. Фотометрия		

Сыворотку крови разводят 1 : 2 0,14 н. раствором хлорида натрия. Оптическую плотность жидкости определяют на спектрофотометре при длине волны 410 нм. Для расчета концентрации паранитроанилина следует построить калибровочную кривую:

Ингредиент	*Номер пробирки*										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
0,1 мкМ пара-нитроанилина, мл	0	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0
Дистиллированная вода, мл	5,0	4,5	4,0	3,5	3,0	2,5	2,0	1,5	1,0	0,5	0
Концентрация паранитроанилина, мкМ	0	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,35	0,4	0,45	0,5

За единицу активности трипсина принимают такую активность, при которой расщепляется 1 мкМ субстрата за 1 мин. Уровень трипсина устанавливают по разности концентрации пара-нитроанилина в опытной и контрольной пробах. Содержание трипсина в сыворотке крови рассчитывают по формуле:

$$C = \frac{E_о - E_к}{A} \cdot 33{,}3 \text{ мед./мл},$$

где A — оптическая плотность фактора, получаемого от разделения концентрации крови в пробирках калибровочной кривой на их оптическую плотность. Этот фактор отражает концентрацию пара-нитроанилина, соответствующую единице оптической плотности. Для 3-й пробирки это будет $\frac{0{,}4}{A}$, для 6-й — $\frac{0{,}25}{A}$ и т. д.

У здоровых людей активность трипсина крови находится в пределах 0—4 мед./мл.

В настоящее время для определения активности трипсина применяются также другие синтетические субстраты. Например, р-толуен-сульфонил, L-аргинин-метиловый эфир (ТАМЭ) и n-бензоил-L-аргинин-этиловый эфир (БАЭЭ).

Наряду с трипсином изучают также содержание в крови его ингибитора и соотношение ингибитор/трипсин в сыворотке крови. Ингибитор трипсина определяют также, используя принцип БАПНА.

Установлено, что уровень трипсинемии зависит от формы и стадии заболевания. При обострении панкреатита характерно увеличение содержания трипсина, которое наблюдается чаще, чем повышение активности амилазы и липазы. Одновременно отмечается уменьшение концентрации ингибитора трипсина и соотношения ингибитор/трипсин. Прогрессирующее безрецидивное течение хронического панкреатита или длительно текущий панкреатит сопровождается постепенным снижением уровня сывороточного трипсина (М. И. Кузин и соавт., 1985). Однако приведенные данные, основанные на биохимических методах определения активности трипсина в крови, не точные, потому что как только фермент попадает в кровь, его активность немедленно нейтрализуется различными сывороточными ингибиторами трипсина.

Наиболее точным методом определения суммарной фракции трипсина и трипсиногена в крови является радиоиммунологический, основанный на принципе конкурентного белковосвязывающего анализа с двойными антителами. Метод получил распространение после выпуска коммерческих наборов. Однако, несмотря на достоинства метода, необходимость использования дефицитных реактивов, а также радиологической лаборатории лимитирует широкое использование его в клинической практике.

Радиоиммунологический анализ представляет собой вариант радиотестирования in vitro. Это обобщенное понятие для разных методов определения содержания веществ вне организма, в пробирке, подразумевающее обязательное наличие среди реагентов, необходимых для такого измерения, вещества, меченного радиоактивным нуклидом. Метод радиоиммунного анализа основан на законе действия масс, в соответствии с которым определяемое вещество будет конкурировать со своим меченым аналогом (антигеном) за ограниченное число связывающих мест антитела до достижения химического равновесия всех компонентов реакционной смеси. К преимуществам радиоиммунного анализа относятся высокая чувствительность — способность измерительной системы регистрировать минимальные количества вещества; специфичность — возможность системы измерять одну, строго специфичную субстанцию; надежность — способность

определять истинное количество вещества; точность, характеризующая воспроизводимость полученных данных (Г. А. Ткачева и соавт., 1983).

При изучении уровня иммунореактивного трипсина у больных острым панкреатитом выявлено его значительное повышение (E. Ellis и соавт., 1977; A. Borgstrom, K. Ohlsson, 1978; M. Ventrucci и соавт., 1983).

Особенно высокий уровень трипсинемии обнаруживается у больных острым алкогольным панкреатитом. У них выявлена высокая концентрация трипсина в дуоденальном аспирате в межпищеварительный период (W. R. Brugge и соавт., 1985). Причем максимальный его уровень превышал верхнюю границу нормы (400 нг/мл) в 12—70 раз (1-й день заболевания), а затем постепенно снижался с периодом полужизни в среднем за 19 ч (от 4 до 32 ч; P. Courtois и соавт., 1985). Соответствующие показатели для липазы: подъем в 7—90 раз, период полужизни — 15 ч$\pm$2 ч, для α-амилазы: максимальный подъем в 2—44 раза, время полужизни — 21 ч$\pm$ 2 ч. Кривая эволюции иммунореактивного трипсина была подобна таковой для α-амилазы и липазы. Степень нарастания уровней трех энзимов не коррелировала с тяжестью острого панкреатита (рвота, кишечная непроходимость, шок). При разделении больных острым панкреатитом на группы по степени тяжести заболевания в соответствии с критериями Рэнсона и соавторов, которые базируются на данных рутинной биохимии (тяжелый приступ — 3 критерия и более+геморрагический экссудат, средней тяжести — 3 признака и более при отсутствии геморрагического выпота, легкий — менее 3 признаков), достоверных различий в уровне иммунореактивного трипсина, α-амилазы и липазы не выявлено. Отсутствие корреляции объясняется, с одной стороны, тем, что тяжесть острого панкреатита в значительной степени обусловлена степенью зимогенной активации протеаз; с другой стороны, тем, что при обычном радиоиммунном анализе определяют содержание трипсиногена и в значительно меньшей степени — трипсина в комплексе с ингибиторами (после активации трипсиногена в трипсин последний немедленно связывается с α_2-макроглобулином и α_1-антитрипсином).

Определение иммунореактивного трипсина в комплексе с ингибитором требует хроматографии сыворотки крови на размерноисключающих колонках, разделения трипсиногена и различных форм трипсина в комплексе с ингибиторами с последующим радиоиммунным анали-

зом полученных фракций. Установлено (A. Borgstrom, K. Ohlsson, 1984), что сыворотка больных острым панкреатитом содержит эквивалентное или даже большее количество трипсина в комплексе с α_1-антитрипсином (80—1500 мкг/л), чем трипсиногена. Причем, в отличие от иммунореактивного трипсина, выявлена достоверная корреляция между уровнем трипсина в комплексе с ингибиторами и тяжестью течения острого панкреатита. Это можно объяснить тем, что повышенный уровень в крови комплекса трипсин — ингибитор, вероятно, частично отражает количество некомплексированного трипсина внутри и вокруг воспаленной ПЖ. В нормальной сыворотке обнаружено 0—2 мкг/л комплекса трипсин — ингибитор. Это, возможно, означает, что трипсиноген активируется даже во время нормального высвобождения из ПЖ в кровь. У больных со сниженной клубочковой фильтрацией почек происходит накопление трипсиногена в сыворотке крови и других экстрацеллюлярных жидкостях. Комплекс трипсин—ингибитор (α_1-антитрипсин) элиминируется через передачу трипсина на α_2-макроглобулин, а этот комплекс в дальнейшем разрушается клетками системы макрофагов. Присутствие малых количеств комплекса трипсин—ингибитор у больных с уремией, возможно, означает, что трипсиноген, который высвобождается в интерстициальную жидкость ПЖ, каким-либо путем активируется, хотя у этих больных отсутствуют признаки панкреатита. Присутствие трипсина в комплексе с ингибитором в крови у больных без панкреатита может быть обусловлено абсорбцией активного трипсина слизистой оболочкой кишок. Трипсин в комплексе с α_1-антитрипсином элиминируется более медленно, чем трипсиноген (Т 1/2—3 ч против 1,5 ч), что может частично объяснить более быстрое возвращение к нормальному уровню трипсиногена после приступа острого панкреатита. Однако не ясно, почему у некоторых больных в фазе выздоровления уровень комплекса трипсин-α_1-антитрипсин остается повышенным, а количество трипсиногена при этом нормализуется. Возможно это связано с продолжающейся активацией трипсиногена вокруг и внутри ПЖ между обострениями у больных хроническим рецидивирующим панкреатитом (A. Borgström, A. Lasson, 1984).

Примечательным является тот факт, что ни один из существующих методов определения панкреатических протеаз в сыворотке крови не дифференцирует активные энзимы и проэнзимы, включая трипсин, химотрипсин, эластазу и карбоксипептидазу. В связи с наличием тес-

ной структурной гомологии между трипсином и трипсиногеном их нельзя различить иммунохимическими методами. В противоположность этому бычья карбоксипептидаза В отличается от зимогена на 23 000 Д. Это позволило предположить, что антитела, специфичные для активной человеческой карбоксипептидазы В, могут быть использованы для определения ее в сыворотке крови. Трипсин активирует прокарбоксипептидазу В так же, как трипсиноген,— активация прокарбоксипептидазы, превращающейся в карбоксипептидазу В, может происходить параллельно активации трипсиногена. В связи с этим сделана попытка (A. S. Delk и соавт., 1985) иммунологического определения концентрации активированных панкреатических энзимов в сыворотке крови с помощью однопробирочной процедуры (single—tube). Определение активных энзимов в сыворотке крови может быть использовано для оценки степени панкреатической зимогенной активации и, возможно, для прогнозирования тяжести острого панкреатита. При этом установлено, что активная карбоксипептидаза В в сыворотке крови хорошо коррелирует с уровнем комплекса трипсин-α_1-антитрипсин. Отсутствует зависимость между концентрацией активной карбоксипептидазы В или комплекса трипсин — ингибитор и α-амилазой. Данная ситуация может рассматриваться как отражение высвобождения большого количества α-амилазы и зимогенов в некоторых случаях легкого течения панкреатита. При значительной зимогенной активации (тяжелый панкреатит) концентрация сывороточной амилазы может не нарастать.

В то время как определение панкреатических энзимов в крови для диагностики острого панкреатита несомненно полезно, значение определения последних при хроническом панкреатите остается предметом дискуссий. Так, данные A. Andriulli и соавторов (1986) свидетельствуют, что провокационный тест для диагностики хронического панкреатита, основанный на определении сывороточных энзимов в ответ на стимуляцию бомбезином, имеет весьма ограниченное значение из-за недостаточной специфичности. Функция биологически неактивного трипсина в сыворотке крови (трипсиногена) не известна. Однако то обстоятельство, что трипсин обнаруживается только при функционировании экзокринной ПЖ, послужило основанием для использования радиоиммунологического определения трипсиногена для оценки ее функциональной способности. Многие исследования показали хорошую чувствительность нового радиоиммуно-

логического метода для выявления хронической панкреатической недостаточности, хотя определение активности трипсина энзиматическими методами в дуоденальном содержимом во время стимуляции панкреатической секреции является хорошо установленным критерием для изучения повреждения ПЖ. Показано, что у больных с тяжелой экзокринной недостаточностью ПЖ (имеется стеаторея) уровень трипсиногена в крови снижается в 85 % случаев — средний показатель данных различных авторов (E. Elias и соавт., 1977; J. E. Adrian и соавт., 1979; H. Andriulli, 1981; H. Koop, 1984), а у больных с легкой или средней степенью экзокринной недостаточности — приблизительно в 30 %. Установлено, что низкий уровень трипсиногена у больных с признаками стеатореи свидетельствует о панкреатогенном источнике стеатореи (W. M. Steinberg и соавт., 1984). При ретестировании тех же больных спустя некоторое время у части из них получен значительно отличающийся результат: первоначально низкий уровень трипсиногена оказался нормальным и наоборот. Полагают, что содержание трипсиногена в сыворотке крови является, с одной стороны, отражением резерва паренхимы ПЖ, с другой — отражением состояния воспаления ПЖ в момент тестирования.

Таким образом, у больных с экзокринной недостаточностью ПЖ, с малым резервом паренхимы может быть нормальный или незначительно повышенный уровень трипсиногена, если их тестирование проведено во время субклинического или клинического фокального воспаления. Этот уровень трипсиногена может оказаться низким, когда фокальное воспаление прекратится (W. M. Steinberg и соавт., 1984). Кроме того, поведение энзимов трудно объяснить, так как не известно, происходит ли выход их вследствие поступления в кровоток или в результате реабсорбции из кишок, а также их почечный и внепочечный клиренс.

Некоторые авторы (L. Ensvel и соавт., 1984) полагают, что в безболевой период хронического панкреатита определение сывороточных энзимов и, в частности трипсина, не дает информации для клинических целей и не может быть рекомендовано как скрининг-тест, хотя снижение уровня иммунореактивного трипсина может быть использовано для диагностики тяжелой экзокринной недостаточности.

Г. А. Зубовский и С. А. Васильченко (1982) также проводили радиоиммунологическое определение трипсина в сыворотке крови больных хроническим панкреатитом.

При этом базальный уровень трипсина у здоровых лиц составлял 23,6 нг/мл±8,4 нг/мл, у больных с заболеванием желчных протоков — 12,5 нг/мл±8,7 нг/мл, при легкой форме хронического панкреатита — 9,9 нг/мл±±4,9 нг/мл, а при тяжелой — 2,43 нг/мл±1,9 нг/мл, то есть почти в 10 раз ниже нормы.

Определенный интерес представляют также исследования H. J. Aho и соавторов (1983) по иммуногистохимическому определению трипсина и трипсиногена при остром и хроническом панкреатите. Местонахождение иммунореактивного трипсина определялось в биоптатах ПЖ с помощью методики пероксидазы—антипероксидазы у здоровых людей и у больных острым или хроническим панкреатитом. В здоровой ПЖ трипсин определялся в зимогенных гранулах панкреацитов и в секрете протоков ПЖ. При остром панкреатите наблюдались следующие изменения: 1) фрагментация отдельных панкреацитов на ранних стадиях поражения; 2) изменение дисперсности краски в некротических панкреацитах; 3) интенсивная реакция на трипсиноген при прогрессирующем воспалении. При хроническом панкреатите локализация трипсиногена в панкреацитах была такой же, как в норме. Следовательно, при остром панкреатите происходит нарушение распределения трипсиногена в ПЖ.

Некоторые исследования посвящены радиоиммунологическому определению ингибиторов трипсина в сыворотке крови. В частности, C. Braxel и соавторы (1982) изучали взаимосвязь между недостаточностью α_1-антитрипсина и панкреатитом. Авторы установили, что α_1-антитрипсиновый фенотип не играет роли в развитии заболеваний ПЖ. Существует и другое мнение. По данным А. С. Логинова и соавторов (1985), при хроническом панкреатите повышается активность α_1-антитрипсина как компенсаторная реакция на трипсинемию, наблюдаются разнонаправленные изменения активности α_2-макроглобулина и общей антитриптической активности крови в зависимости от фазы заболевания.

T. Kitahara и соавторы (1985) разработали доступный радиоиммунологический метод определения секреторного панкреатического ингибитора трипсина. При этом установлено выраженное повышение концентрации секреторного панкреатического ингибитора трипсина у некоторых больных хроническим рецидивирующим панкреатитом и почти у всех больных острым панкреатитом (наиболее высокое значение — 3200 нг/мл при норме от 5,4 до 16 нг/мл).

Некоторые исследователи изучали уровень эластазы при остром и хроническом панкреатитах (T. Kinuira и соавт., 1980). I. Wellborn и соавторы (1983) установили, что активность сывороточной эластазы повышается, а ингибитора эластазы снижается при остром панкреатите по сравнению с этими показателями в контроле и при хроническом панкреатите. G. Del Favero и соавторы (1985) изучали содержание эластазы I и иммунореактивного трипсина (ИРТ) в сыворотке крови здоровых людей, больных карциномой ПЖ, хроническим панкреатитом и непанкреатическими заболеваниями. При этом повышенный уровень эластазы I выявлен у 60,9 % больных карциномой ПЖ и 61,1 % больных хроническим панкреатитом; низкие величины наблюдались только у двух больных. Эти данные свидетельствуют о том, что уровень эластазы I в сыворотке крови имеет ограниченную ценность для диагностики хронических заболеваний ПЖ. Увеличение содержания двух энзимов всегда происходит одновременно. Низкий уровень ИРТ вместе с нормальной величиной эластазы I наблюдался у ряда больных хроническим панкреатитом и тяжелой экзокринной недостаточностью.

K. Satake и соавторы (1985) установили повышение уровня всех панкреатических энзимов при остром панкреатите и обострении хронического рецидивирующего. Согласно данным авторов, при панкреатической карциноме уровень эластазы имеет большее диагностическое значение, чем содержание других энзимов.

При изучении маркеров опухолей, к которым относятся карциноэмбриональный антиген (КЭА) и карбогидратный антиген 19—9, обнаружен их нормальный уровень при легком течении панкреатита. При остром панкреатите отмечено увеличение содержания этих антигенов на 28 % и 31 % соответственно. Наибольшее диагностическое значение имеет определение этих антигенов при карциноме ПЖ. При этом наблюдается повышение уровня КЭА на 61 %, а карбогидратного антигена 19—9 — на 71 %. У больных, которым произведена резекция ПЖ по поводу рака, уровень КЭА почти нормализовался или был немного выше нормы, в то время как уровень карбогидратного антигена 19—9 превышал 78 %. Полученные результаты указывают на целесообразность использования карбогидратного антигена 19—9 для диагностики карциномы ПЖ, особенно в сочетании с определением в сыворотке крови содержания эластазы и КЭА.

Усиленное поступление в кровь ферментов ПЖ («уклонение» ферментов), которое, как правило, обусловлено воспалением паренхимы ПЖ или остро возникающим застоем секрета в том или ином участке протоков ПЖ, является важным патогенетическим механизмом развития панкреатита. При панкреатите вне стадии обострения концентрация панкреатических ферментов не повышена, а иногда даже снижена. Кроме выявления в крови ферментов ПЖ натощак, определенное диагностическое значение имеет определение ферментативной активности в ответ на введение гормональных стимуляторов экзокринной функции ПЖ — секретина и панкреозимина (H. A. Heij и соавт., 1986). Существуют и другие способы стимуляции ПЖ, которые известны как прозериновый, эуфиллиновый и морфиновый тесты, в настоящее время частично утратившие свою диагностическую ценность.

Пробы на «уклонение» ферментов основаны на физиологических и патофизиологических процессах секреции ферментов ПЖ. В норме основная часть их попадает в просвет двенадцатиперстной кишки и только небольшое количество в кровь непосредственно из ткани ПЖ или тонкой кишки. У здоровых людей после стимуляции ПЖ концентрация ее ферментов в крови повышается незначительно и через 1,5—2 ч возвращается к исходному уровню. В период обострения панкреатита часто в протоках ПЖ возникает застой, что связано с нарушением оттока жидкости, и ферменты усиленно поступают в кровь. При панкреатите активность ферментов после стимуляции не возращается к нормальным величинам. Это явление носит название «уклонения» ферментов.

Существует мнение, что секретин и панкреозимин не вызывают заметного повышения концентрации ферментов ПЖ в крови у здоровых людей (М. М. Богер, 1982; М. И. Кузин и соавт., 1985). При хроническом панкреатите содержание ферментов в крови может увеличиваться при наличии препятствия оттоку секрета ПЖ либо при повышенной проницаемости воспаленной ацинозной ткани, что облегчает транспорт ферментов в кровь; при незначительном поражении паренхимы ПЖ, когда еще сохранились функционирующие ацинусы, продуцирующие ферменты. Таким образом, повышение содержания в крови ферментов после стимуляции ПЖ свидетельствует о хроническом поражении органа, а также о том, что функциональная способность экзокринной части его не сильно угнетена. Подробно изменения концентрации

сывороточных ферментов при различных видах стимуляции изучены И. В. Тимошиной (1975). При этом выявлено, что у здоровых людей внутривенное введение секретина и панкреозимина существенно не изменяло уровень трипсина, его ингибитора и липазы в сыворотке крови. Для больных хроническим рецидивирующим панкреатитом на фоне базальной гиперферментемии после стимуляции панкреатической секреции характерно значительное увеличение содержания трипсина и липазы в крови с большим снижением коэффициента ингибитор трипсина/трипсин. У больных с преобладанием симптомов снижения экзокринной функции ПЖ реакция на введение стимуляторов была меньшей: наблюдалось небольшое повышение уровня липазы при нормальной трипсинемии. В тех случаях, когда панкреатит протекал на фоне дуоденальной дискинезии (дуоденостаз), внутривенное введение стимуляторов секреции ПЖ приводило к снижению исходно повышенного уровня трипсина и липазы. Возможно, это обусловлено улучшением эвакуации панкреатического секрета под действием панкреозимина и секретина. Вероятно, несложный по выполнению провокационный панкреозиминовый тест может оказаться полезным для дифференциальной диагностики различных форм панкреатита и оценки их течения.

Проба на «уклонение» ферментов в кровь с применением гормонов (цит. по М. М. Богеру, 1982). Ход исследования. Утром натощак у пациента берут 5—7 мл крови, внутривенно вводят секретин и панкреозимин по 1 ед./кг массы тела. После этого кровь берут еще 2 раза с интервалом 1 ч. В крови одним из методов определяют концентрацию амилазы или липазы.

Интерпретация. Концентрация ферментов ПЖ в норме после ее стимуляции возрастает не больше чем в 1,8—2 раза и через 2 ч возвращается к исходному уровню. При патологии ПЖ концентрация ферментов повышается более чем в 2 раза и через 2 ч к исходному уровню не возвращается.

Тест на «уклонение» ферментов можно проводить одновременно с исследованием дуоденального содержимого.

Прозериновый тест (цит. по М. М. Богеру, 1982). Ход исследования. Утром натощак больной мочится в чистый стеклянный сосуд, затем ему вводят 1 мл 0,05 % раствора прозерина. Мочу собирают через каждые 30 мин в течение 2 ч. В порциях мочи определяют активность амилазы.

Интерпретация. У здоровых людей концентрация амилазы в моче после введения прозерина достигает максимума через 1 ч и через 2 ч снижается до исходного уровня. Содержание фермента не увеличивается более 1,8 раза по отношению к исходному уровню. Патология ПЖ в период обострения сопровождается нарушением этого ритма: возможны различные варианты изменения концентрации амилазы в моче.

Поскольку повышение уровня ферментов в крови яв-

ляется основным диагностическим критерием гиперферментемических форм панкреатита, продолжается поиск новых способов прямого и косвенного выявления присутствия ферментов ПЖ, в частности протеаз, в крови. Учитывая данные многих авторов об отсутствии активных форм трипсина в крови здоровых и больных в результате немедленного связывания их ингибиторами крови, а также трудоемкость методов радиоиммунного анализа, необходимо продолжать поиск методов опосредованного обнаружения хотя бы временного присутствия панкреатических протеаз в крови, что наблюдается при остром и хроническом рецидивирующем панкреатитах. К работам такого рода относятся исследования, посвященные диагностическому значению выявления ПРФ в плазме крови у больных острым панкреатитом и теми формами хронического панкреатита, которые сопровождаются «уклонением» ферментов в кровь (И. И. Дегтярева и соавт., 1985—1990). ПРФ являются продуктами специфического протеолиза нативного фибриногена или фибрина ферментами трипсиназного типа (трипсин, плазмин, химотрипсин и эластаза). Причем, выйдя в кровь, протеазы немедленно связываются ингибиторами (α_1-антитрипсин, α_2-макроглобулин) и их активные формы в крови не определяются даже самыми современными методами. В то время как образованные под их влиянием ПРФ циркулируют в крови 24 ч и более.

Для определения содержания ПРФ, растворимого фибрина (РФ) и фибриногена в плазме крови используют современные неиммунохимические, легко воспроизводимые методы (Т. В. Варецкая, 1977; Л. И. Литвинов, Д. М. Зубаиров, 1980; В. А. Белицер и соавт., 1983; Г. Н. Дранник и соавт., 1987; И. Н. Бокарев и соавт., 1989). В основе метода определения уровня ПРФ в плазме крови лежит использование способности ПРФ тормозить свертывание мономерного фибрина. Причем тормозной эффект находится в прямой зависимости от количества ПРФ в плазме крови. После вычисления по формуле тормозного эффекта, используя стандартную калибровочную кривую, количество ПРФ выражают в мкг/мл.

Методика определения ПРФ крови. Обследование больных производят натощак. Реактивы и материалы. 1. Исходный раствор трис-HCl-буфера (0,05 М, pH 7,5, ионной силы 0,25). Для его получения смешивают 25 мл 0,2 М раствора трис-(оксиметил)-аминометана (для его приготовления 24,23 г вещества растворяют в 1 л воды) и 40 мл 0,1 н. раствор хлористоводородной кислоты, добавляют 0,9353 г хлорида кальция, доводят до 100 мл водой.

2. Рабочий буфер. Готовят смешиванием 16 мл трис-HCl-буферного раствора, 1 мл соевого ингибитора трипсина (4 мг в 5 мл трис-HCl-буферного раствора) и 0,5 мл раствора хлорида кальция ($8 \cdot 10^{-3}$ М). Рабочий буфер хранят в холодильнике, используют в течение 7—10 дней. По истечении этого времени готовят новый раствор.

3. Мономерный фибрин. Сгусток фибрина растворяют в 0,02 М растворе уксусной кислоты при температуре 0 °С. Хранят в холодильнике, используют в течение 1—1,5 мес.

4. Соевый ингибитор трипсина фирмы «Reanal» (Венгрия) растворяют в 0,05 М трис-HCl-буферном растворе, рН 7,5, ионной силы 0,25.

5. Хлорид кальция. Его очищают перекристаллизацией и удалением следов тяжелых металлов с помощью 8-оксихинолина. Раствор $8 \cdot 10^{-3}$ М.

6. Раствор натрия цитрата (3,8 %) в 0,2 М растворе 6-аминогексановой кислоты. Для его приготовления растворяют 3,8 г натрия цитрата и 2,62 г 6-аминогексановой кислоты, доводя объем до 100 мл водой.

7. Исследуемая плазма крови. Ее получают в день определения. Кровь, взятую из локтевой вены, помещают в полиэтиленовые пробирки, содержащие антикоагулянт — раствор цитрата натрия с 6-аминогексановой кислотой и соевым ингибитором трипсина (0,1 мг на 1 мл крови). На 1 объем антикоагулянта берут 9 объемов крови, быстро и тщательно перемешивают, центрифугируют 20 мин при 300—600 об./мин; плазму отделяют и помещают в лед. Применяют свежую плазму. Только при острой необходимости допускается использование плазмы, хранившейся несколько дней в замороженном состоянии.

Оборудование: центрифуга лабораторная, термостат со стеклянными стенками, аналитические весы типа АДВ-200, секундомер, прозрачные полиэтиленовые пробирки диаметром 14—16 мм, высотой 110—120 мм.

Ход определения. Прежде всего в исследуемой плазме определяют содержание фибриногена одним из точных методов (В. А. Белицер и соавт., 1983). Затем плазму разбавляют трис-HCl-буферным раствором так, чтобы в образце содержание фибриногена составляло 1,5 мг/мл. Далее определяют время свертывания мономерного фибрина. Для этого в пробирку вносят 1,8 мл рабочего буфера и 0,1 мл исходного трис-HCl-буферного раствора и помещают ее в термостат при температуре 37 °С. После нагревания до 37 °С в пробирку вносят 0,1 мл 0,5 % раствора мономерного фибрина, который прибавляют быстро из микропипетки или автоматической микропипетки. При этом содержимое пробирки перемешивают. Время внесения мономерного фибрина фиксируют секундомером. Проводят визуальное наблюдение в водяном термостате и замечают время появления первого видимого сгустка или частиц. Время свертывания мономерного фибрина обычно составляет 31—27 с (контроль). После этого выполняют такое же измерение, но вместо исходного буфера в пробу вносят 0,1 мл исследуемого образца разбавленной плазмы. Замечают время свертывания. В плазме, не содержащей ПРФ, оно составляет 45—120 с. Такую задержку свертывания вызывает фибриноген плазмы. Время свертывания, значительно превышающее 2 мин, свидетельствует о наличии ПРФ, которые определяют количественно. При времени свертывания около 2 мин измерение повторяют с внесением в пробу 0,15 мл исследуемого образца плазмы. В этом случае увеличивается количество вносимого фибриногена и

соответствующее ему время свертывания составляет 3—5 мин. Такая величина указывает на отсутствие ПРФ. При времени свертывания более 5 мин проводят количественное определение ПРФ. Если время свертывания в пробе, содержащей 0,15 мл плазмы, превысит 10 мин, то более удобной для отсчета будет проба с внесением 0,13 мл исследуемого образца. В этом случае время свертывания 2—3 мин соответствует внесенному фибриногену. Время свертывания, превышающее 3 мин, свидетельствует о присутствии ПРФ, количество которых рассчитывают по калибровочной кривой. Расчет производят следующим образом. На основании полученных величин времени свертывания в контрольной пробе и исследуемых образцах определяют тормозящий эффект по формуле:

$$\frac{t_0 - t}{t},$$

где t — время свертывания в контрольной пробе (с); t_0 — время свертывания в опытной пробе (с).

Пример расчета: время свертывания в контроле — 32 с, время свертывания в пробе при внесении 0,1 мл исследуемой плазмы — 240 с.

$$\frac{t_0 - t}{t} = \frac{240 - 32}{32} = 6{,}5.$$

По стандартной кривой для 0,1 мл плазмы тормозящему эффекту соответствует 62,5 мкг/мл ПРФ.

У всех обследованных нами 82 больных острым панкреатитом и хроническим рецидивирующим панкреатитом в стадии обострения обнаружены ПРФ в количестве от 8 до 86 мкг/мл. Причем они выявлялись в течение 7—10 дней от начала обострения. Выявлено наличие положительной корреляции между концентрацией ПРФ и тяжестью острого панкреатита, в то время как уровень иммунореактивного трипсина (ИРТ) не отражал тяжесть течения заболевания. Гиперамилазурия наблюдалась у 24 больных, а при ультрасонографическом исследовании диагноз верифицирован у 40.

При обследовании 42 больных хроническим панкреатитом с экзокринной недостаточностью ПЖ, а также больных с заболеваниями, проявляющимися болевым синдромом в верхней части живота (диафрагмальная грыжа, спаечная болезнь, дистальный колит, хронический холецистит, язвенная болезнь), ПРФ в плазме крови отсутствовали, а концентрация ИРТ была в пределах нормы или сниженной.

Сравнивая методы диагностики панкреатита по обнаружению в крови ПРФ с различными биохимическими методами диагностики (определение амилазурии, индикаторных ферментов крови), можно заключить, что диагностическая чувствительность определения ПРФ в плазме крови значительно превосходит вышеперечисленные

тесты. Согласно нашим данным, диагноз различных форм панкреатита по повышению амилазурии совпадает в 25—80 %, по увеличению трансаминазной активности крови — в 28,5—60 %, по данным эхоскопии — в 25—73 %, в то время как наличие ПРФ в плазме крови дает 100 % совпадения диагноза при геперферментемических формах панкреатита. Таким образом, обнаружение ПРФ в крови повышает точность диагностики гиперферментемических панкреатитов.

Подобные нашим данным результаты получены A. Lasson, K. Ohlsson (1985), которые выявили нарастание фибринолиза и ПРФ в крови при остром панкреатите в 40 % случаев. Вероятно, нарушение фибринолитической активности крови и низкий процент ПРФ в крови, обнаруженные авторами, можно объяснить тем, что обследовались больные тяжелыми формами острого панкреатита, в частности панкреатонекрозом, в поздней стадии, а также с применением трудоемких и менее точных иммунохимических методов исследования.

В настоящее время придается значение исследованию перитонеального экссудата, получаемого во время лапаротомии или лаважа, для изучения активности панкреатических ферментов у больных острым панкреатитом. По данным В. И. Филина и соавторов (1978), степень активности панкреатических ферментов в перитонеальном экссудате зависит от характера его и времени, прошедшего от начала заболевания. Авторы установили, что при геморрагическом панкреатите активность ферментов в перитонеальном экссудате максимальна в первые 2 ч, а затем она снижается. Работа M. J. McMahon (1983) посвящена применению перитонеального лаважа для диагностики, прогноза и лечения острого панкреатита. A. Delcourt (1982) указывает, что при остром панкреатите резко возрастает активность амилазы в перитонеальном экссудате. В исследованиях A. Borgström, K. Ohlsson (1984) уровни ИРТ и комплекса трипсин — α_1-антитрипсин в сыворотке крови и перитонеальном экссудате были соотнесены с тяжестью и клиническим течением 27 приступов острого панкреатита. Уровень комплекса трипсин — α_1-антитрипсин в сыворотке крови в 1-й день заболевания хорошо коррелировал с тяжестью заболевания в отличие от содержания α-амилазы и ИРТ. Концентрация α-амилазы, ИРТ и комплекса трипсин — ингибитор в перитонеальном экссудате значительно превышали таковые в крови и зависели от тяжести заболевания. Это может быть использовано для дифференциальной диагностики

тяжелого острого панкреатита и легких форм его. P. Wendt и соавторы (1984) при исследовании перитонеального экссудата у 12 больных острым панкреатитом обнаружили высокую активность панкреатической липазы и амилазы. Уровень ингибиторов α_1-антитрипсина, антитромбина III и α_2-макроглобулина незначительно отличался от такового в плазме. Однако связывающая емкость α_2-макроглобулина — основного ингибитора трипсина ПЖ человека была полностью истощена, когда определялась ферментным способом. T. E. Ruud и соавторы (1985) в эксперименте (острый панкреатит вызван у свиней ретроградным введением натрия таурохолата) выявили в перитонеальном экссудате увеличение плазменной калликреиновой активности параллельно с уменьшением содержания плазменного прекалликреина и функционирующего ингибитора калликреина. В плазме, однако, в течение 6 ч наблюдения не обнаружено изменений калликреин-кининовой системы. Исследование демонстрирует присутствие компонентов плазменной калликреин-кининовой системы в перитонеальной жидкости. Авторы приходят к выводу, что перитонеальная полость является в значительной степени функционально отграниченным от плазмы отсеком. Активация плазменной калликреин-кининовой системы в перитонеальном экссудате представляет важный момент для возникновения начальных симптомов и развития шока во время этого состояния.

Современные лабораторные методы, позволяющие судить о функциональной активности ПЖ, условно можно разделить на 4 большие группы (P. G. Lankisch, 1982).

1. Оценка активности энзимов или изоэнзимов в сыворотке крови больного на фоне предшествующей гормональной стимуляции или без нее.

2. Непосредственные исследования, при которых секреция ПЖ (количество гидрокарбонатов и энзимов) измеряется в дуоденальном содержимом или чистом панкреатическом соке после экзогенной стимуляции ПЖ.

3. Опосредованные непрямые тесты, при которых используются нутриенты, стимулирующие экзогенную ферментативную секрецию ПЖ.

4. Фекальные тесты, которые включают микроскопическое исследование каловых масс, определение в них количества химотрипсина, трипсина и азотсодержащих веществ.

Часто для оценки внешнесекреторной функции ПЖ и характера панкреатита эти методы проводятся в комплексе у данного больного.

Важное место в диагностике панкреатитов занимает исследование дуоденального содержимого.

Определение ферментативной активности ПЖ в дуоденальном содержимом проводится для обнаружения различных функциональных нарушений ПЖ. Причем характер клинических проявлений и глубина морфологических изменений, которые сопровождают хронический панкреатит, коррелируют со снижением экзокринной и эндокринной функций ПЖ (Т. Н. Постникова, 1970; Т. Г. Ренева и соавт., 1971; М. М. Богер, 1982; Н. А. Heij и соавт., 1986).

Таким образом, исследование внешнесекреторной функции ПЖ помогает в распознавании патологического состояния, а также позволяет судить о степени его выраженности. Существует мнение, что длительно протекающие заболевания ПЖ сопровождаются снижением ее внешнесекреторной функции (М. М. Богер, 1982). Гиперсекреторный тип как проявление панкреатита (Д. А. Dreiling и соавт., 1973) свидетельствует о сохранении функциональной активности ПЖ без выраженных морфологических изменений ее ткани, определяемых при световой микроскопии. Он может наблюдаться при остром панкреатите, остром рецидивирующем панкреатите, заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки, в частности при язвенной болезни. Данные И. В. Лукьянова (1990), полученные в эксперименте на крысах, свидетельствуют о том, что гиперсекреция ПЖ обусловлена начальными воспалительными изменениями в ней. В то же время хронические органические заболевания ПЖ не могут сопровождаться повышением ее экзокринной функции. При прогрессирующем хроническом панкреатите отмечается уменьшение выделения ферментов ПЖ. Следует учитывать, что у больных хроническим атрофическим дуоденитом реакция секреции ферментов ПЖ на введенный в двенадцатиперстную кишку стимулятор выделения панкреозимина (оливковое масло) существенно ниже, чем у здоровых лиц и больных неатрофическими формами дуоденита. Однако при экзокринной недостаточности (прежде всего липазы) у больных атрофическим дуоденитом без хронического панкреатита редко бывает стеаторея. При сочетании же хронического панкреатита и атрофического дуоденита возникает выраженная стеаторея (Л. И. Геллер, 1990). Говоря о нарушении экзо-

кринной функции ПЖ, следует выделять функциональные нарушения по гипер- и гипосекреторному типу. Исследования эндокринной функции ПЖ для диагностики панкреатита имеют небольшое значение, хотя в некоторых случаях при хроническом панкреатите наблюдается снижение ее в виде гипоглюкагонемии, гипоинсулинемии и гипергликемии.

Рассмотрим относительно распространенные лабораторные методы исследования, позволяющие обнаружить функциональные и анатомические отклонения ПЖ.

Наиболее старый клинический метод — дуоденальное зондирование, который Н. А. Скуя (1981) назвал гастродуоденальным зондированием. В настоящее время для исследования внешнесекреторной функции ПЖ используется двухканальный зонд, который позволяет получать относительно чистый дуоденальный сок в результате отсоса желудочного содержимого. Несмотря на недостатки и методические несовершенства этого способа (получение смеси соков, потеря дуоденального содержимого в тощую кишку или в результате рефлюкса в желудок), он остается основным методом исследования секреторной способности ПЖ у человека. Сейчас применяются не только двойные, но и многоканальные зонды, позволяющие более полно разделять желудочный и дуоденальный соки. Для получения чистого панкреатического сока некоторые исследователи используют метод канюлирования протока ПЖ тефлоновым зондом через дуоденоскоп и отсасывают панкреатический секрет — базальную и стимулированную секретином и панкреазимином порций (А. М. Дьякова, В. И. Иванов, 1988; S. Liebe и соавт., 1986).

В обычных условиях дуоденальное содержимое представляет собой смесь сока ПЖ, желчи, секрета дуоденальных (бруннеровых) желез, а также желудочного сока. Такое содержимое двенадцатиперстной кишки получают при использовании одноствольного зонда. С помощью двухканального зонда Лагерлефа можно получать раздельно желудочное и дуоденальное содержимое. Существуют его модификации, которые имеют преимущества перед другими моделями: 1) обеспечивают гибкость зонда; 2) имеют рентгенологический ориентир — переходник между зондами; 3) обеспечивают более легкую переносимость процедуры (М. М. Богер, 1976). Применяются также трехканальные зонды, с помощью которых отсасывают содержимое из тощей кишки или на уровне привратника (А. С. Логинов и соавт., 1973). Зонд вводят через рот больного и под рентгенологическим контролем

помещают таким образом, что длинная часть его дренирует двенадцатиперстную кишку, а короткая — полость желудка. Для лучшего забора содержимого двенадцатиперстной кишки в дуоденальной части зонда имеются отверстия для отсоса. Более полное извлечение желудочного сока и дуоденального содержимого достигается с помощью активной аспирации с небольшим разрежением. Порции с примесью желудочного сока легко распознаются по наличию в них желтой мути.

Анализируя функциональную деятельность ПЖ, нужно прежде всего учитывать тип панкреатической секреции. Выделяют следующие типы.

1. Гиперсекреторный (Н. А. Скуя, 1985), который сопровождается повышенным или нормальным объемом секреции при высокой активности гидрокарбонатов в дуоденальном содержимом, что свойственно начальным стадиям панкреатита либо пограничным заболеваниям.

2. Гипосекреторный, при котором наблюдается нормальный объем секреции ПЖ на фоне снижения активности ферментов и количества гидрокарбонатов. Такой тип характерен для диффузных фиброзных дистрофических процессов ПЖ, которые сопровождают хронический панкреатит.

3. Обтурационный, который делится на два подтипа — нижний и верхний блок панкреатической секреции. Нижний блок сопровождается снижением объема секреции при нормальной выработке ферментов и гидрокарбонатов. Обычно этот тип панкреатической секреции наблюдается при опухолях головки ПЖ, закупорке камнем протока ПЖ, органических и функциональных поражениях большого сосочка двенадцатиперстной кишки. Верхний блок сопровождается уменьшением объема секреции на фоне повышенной активности ферментов и сохраненного содержания гидрокарбонатов, что наблюдается при отеке ПЖ, возникающего в результате периваскулярного склероза и сопровождающегося снижением сосудистой фильтрации.

4. Дуктулярный — сопровождается снижением объема панкреатической секреции, сохраненной активностью ферментов и значительным повышением уровня гидрокарбонатов. Этот тип наблюдается при наличии воспалительного процесса в протоках ПЖ при нарушении реабсорбции гидрокарбонатов.

Из прямых тестов наиболее информативным является секретин-панкреозиминовый тест — СПЗТ (М. М. Богер, 1982; М. И. Кузин и соавт., 1985; Н. А. Неij и соавт.,

1986; P. Malfertheiner, 1986). Показаниями к его проведению являются хронический панкреатит, рак и псевдокистоз ПЖ.

СПЗТ: после забора базальной секреции внутривенно медленно (в течение 3—4 мин) вводят секретин в дозе 1 ед./кг массы тела. Непосредственно перед применением во флакон с секретином вводят 10 мл стерильного изотонического раствора натрия хлорида. В 1 мл полученного раствора должно содержаться 10 ед. секретина. На каждые 10 кг массы тела вводят 1 мл разведенного секретина. После его введения дуоденальное содержимое собирают в три 20-минутные порции. Затем таким же образом вводят панкреозимин в дозе 1 ед./кг массы тела. Разводят его также, как и секретин. После введения панкреозимина дуоденальное содержимое собирают в три 20-минутные порции.

Существуют и другие способы проведения СПЗТ, которые подробно изложены М. М. Богером (1982).

Применяют также секретин-церулеиновый тест, который основан на том, что секретин стимулирует секрецию воды и гидрокарбонатов, а церулеин (полипептид, состоящий из 10 аминокислот, выделенный из кожи австралийской лягушки) — секрецию ферментов. Используют секретин-бомбезиновый тест, который аналогичен предыдущему тесту.

Радиоселеновый тест основан на том, что внутривенно введенная аминокислота быстро захватывается панкреацитами. Наблюдается высокая корреляция между содержанием радиоактивного селена в дуоденальном аспирате и концентрацией внутривенно введенного радиоактивного селенометионина (G. K. Joungs и соавт., 1971). По активности селена в дуоденальном содержимом легко можно судить об активности ферментов ПЖ.

Из непрямых стимуляторов экзокринной функции ПЖ применяется хлористоводородная кислота, которая относится к естественным стимуляторам секреции воды и гидрокарбонатов ПЖ, опосредуя свое действие через секретин. При поражении слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, например, при ее атрофии, действие хлористоводородной кислоты снижается, поэтому она, как и другие раздражители, действующие через двенадцатиперстную кишку, имеет значительные недостатки по сравнению с прямыми раздражителями. Хлористоводородную кислоту вводят в двенадцатиперстную кишку в дозе 30 мл 0,5 % раствора.

Введение раздражителей в двенадцатиперстную кишку рекомендуется применять для выявления снижения внешнесекреторной функции ПЖ по функциональному типу. Доказано стимулирующее влияние желчи и желч-

ных кислот на экзокринную деятельность ПЖ. Желчные кислоты усиливают действие секретина, что приводит к выраженной секреции воды и гидрокарбонатов, в меньшей степени — ферментов. Дезоксихолат натрия вызывает достаточно сильную стимуляцию экзокринной функции ПЖ, чем прозерин и 0,5 % раствор хлористоводородной кислоты. Используют 5 % раствор дезоксихолата натрия в дозе 7 мг/кг массы тела больного. Однако применение его ограничено из-за повреждающего действия на слизистую оболочку двенадцатиперстной кишки. Имеется много других стимуляторов секреции ПЖ: пробные завтраки, сорбит, растительные масла. Все они являются опосредованными стимуляторами секреции ПЖ.

Наиболее часто используют оливковое масло, которое вводят в двенадцатиперстную кишку в количестве 20 мл. Часто применяют сочетанное введение хлористоводородной кислоты и оливкового масла для суждения о гидрокинетической и экболической функциях ПЖ.

Из непрямых методов исследования наиболее физиологичным является тест, или пищевая проба, Лунда (G. Lundh, 1962), после проведения которого наблюдается инкреция пищевых гормонов бóльшая, чем после применения других непрямых тестов, основанных на введении стимуляторов в двенадцатиперстную кишку. При проведении теста Лунда утром больному натощак вводят обычный одноканальный зонд на глубину от 90 до 150 см. Затем больной съедает пробный завтрак, состоящий из сухого молока, глюкозы и растительного масла, который содержит 6 % жира, 5 % белка и 15 % углеводов. Для простоты проведения этого теста приводим описание наиболее удобоваримых компонентов: 18 г оливкового масла, 15 г сухого молока, 40 г глюкозы, 15 мл клубничного сиропа; объем доводится до 300 мл теплой водой. Дуоденальное содержимое собирают в течение 2 ч в четыре порции (по 30 мин каждая). В каждой порции определяют объем секрета и активность ферментов. Наиболее предпочтительно определение активности трипсина, так как она меньше зависит от pH и является более дискриминирующей, чем активность липазы и фосфолипазы (I. Ihse и соавт., 1977). Рекомендуется определять содержание двух энзимов, предпочтительно — липазы и трипсина, чтобы подтвердить достоверность данных. G. Lundh и A. Borgström (1970) установили, что 300 мл чистой воды оказывают почти такое же действие на уровень трипсина, как и пищевой тест Лунда, однако большинство авторов продолжают использовать последний. Многие

исследователи показали, что тест Лунда является полезным для диагностики хронического панкреатита, особенно когда он сопровождается стеатореей, то есть выраженным снижением функции ПЖ (H. B. Cook и соавт., 1967; H. T. Howat, S. M. Braganza, 1979). На основании применения теста Лунда установлено совпадение диагнозов при хроническом панкреатите в 90 %, а при раке ПЖ — в 79 % случаев. Большинство исследователей считают, что СПЗТ и тест Лунда дают одинаковый процент верификации диагноза (B. Lurie и соавт., 1973; H. T. Howat, S. M. Braganza, 1979). Существует и другое мнение, согласно которому при легкой степени экзокринной недостаточности тест Лунда менее чувствителен, чем СПЗТ. В любом случае большим преимуществом предложенного теста является его простота, доступность и воспроизводимость в условиях клиники и поликлиники. К недостаткам относится опосредованное высвобождение секретина и панкреозимина, которые при повреждении слизистой оболочки тонкой кишки могут выделяться в меньшей дозе, не соответствующей вводимому раздражителю. В этом случае нельзя проводить дифференциальную диагностику мальабсорбции панкреатического и кишечного происхождений. Следует учитывать, что гормональный ответ зависит от интеграции анатомических гастродуоденальных отношений и, например, после гастрэктомии по Бильроту-II тест Лунда не может быть применен. Недостатком его является также то, что объем секреции и гидрокарбонатная емкость не могут быть оценены.

Обычно при проведении беззондовых тестов для выявления недостаточности ПЖ используют синтетические субстраты, которые принимают внутрь. Соединения, применяемые с этой целью, разрушаются в тонкой кишке под действием панкреатических энзимов. Один из остатков всасывается в тонкой кишке, связывается в печени и экскретируется с мочой. Время появления субстрата в моче с момента его приема определяется как индекс ПЖ. На результаты теста могут влиять нарушения абсорбции в тонкой кишке, функции печени, экскреции почек. В частности, применяется бензоил-тирозил-парааминобензойная кислота, которая под влиянием химотрипсина подвергается специфическому гидролизу. Таким образом, этот тест относится к специфическим непрямым, используется для определения секреции химотрипсина (H. Bühler, R. Ammann, 1979; C. Lang и соавт., 1980).

Применяются и другие субстраты для определения активности ферментов. В частности, используют панкрео-

лауриновый тест. Препарат, который дают больному, содержит флюоресцеина дилаурат — слаборастворимый эстер, расщепляющийся специфической ариловой эстеразой на дилауриновую кислоту и флюоресцеин. Последний всасывается в кишках, частично связывается в печени и выделяется с мочой. Капсулы с субстратом больной принимает внутрь в середине стандартного завтрака, состоящего из 50 г белого хлеба, 20 г масла и чашки чая. Затем между 1-м и 3-м часом больной выпивает чашку слабого чая. Мочу собирают в течение 10 ч. H. Kaffarnic и соавторы (1977) подтвердили окончательный диагноз у 237 из 255 обследованных здоровых лиц и больных с различными заболеваниями ПЖ. Авторы пришли к выводу, что из двух непрямых методов чувствительность панкреолауринового теста выше при выраженной экзокринной недостаточности — контроль с СПЗТ.

Продолжают применять довольно старый, но простой йодолиполовый тест. Йодолипол, принятый внутрь, расщепляется в кишках липазой. При этом выделившийся йод появляется в моче. По времени экскреции и концентрации йода в моче можно судить об активности липазы. Н. А. Скуя (1986) несколько видоизменил и адаптировал тест для скрининга.

Рано утром после мочеиспускания пациент принимает внутрь 5 мл йодолипола, запивая 100 мл воды. Через 1, 1,5, 2, 2,5 ч собирают мочу (порции 1—4). Из каждой порции берут 5 мл, окисляют их 1 мл 10 % серной кислоты, прибавляют 1 мл 2 % раствора нитрата натрия и 1 мл хлороформа. Затем тщательно взбалтывают. Интенсивность и скорость появления красного цвета (свободный йод) в хлороформе служит показателем активности липазы, что отмечается полуколичественно 1—4 плюсами.

Совершенствуют синтетические субстраты для выявления снижения функции ПЖ. Так, A. Noda и соавторы (1983) используют в качестве субстрата диметадион (ДМД). Они установили, что тест экскреции ДМД более чувствителен, чем СПЗТ для выявления хронического панкреатита, а также дифференциальной диагностики легкой, средней и тяжелой некалькулезных форм хронического панкреатита. Ph. P. Toskes (1983) использовал в качестве субстрата бентерамид для определения функции ПЖ у больных с экзокринной недостаточностью органа. Так, при назначении бентерамида внутрь 47 больным хроническим панкреатитом и 61 здоровому добровольцу обнаружено уменьшение количества производного бентерамида — ариламина в моче больных хроническим панкреатитом по сравнению со здоровыми.

Перспективным является радиоиммунологическое определение в панкреатическом соке белка лактоферина, концентрация которого резко повышена у больных с кальцифицирующим хроническим панкреатитом по сравнению с другими его формами (W. Domschke, 1979, 1980).

Обычно перед проведением дуоденального зондирования для исследования внешнесекреторной функции ПЖ опорожняется желчный пузырь. Утром натощак пациент принимает два яичных желтка или проводит тюбаж (1 столовая ложка карловарской соли на 1 стакан воды). Однако при наличии выраженной диареи и необходимости суждения о наличии дискинетического синдрома желчных протоков следует проводить дуоденальное зондирование без опорожнения желчного пузыря. В этом случае полученные данные будут в той или иной степени неточными, так как поступающая в просвет двенадцатиперстной кишки желчь дополнительно стимулирует ПЖ. Объемы поступившей желчи и желчных кислот не всегда могут быть учтены, что снижает точность исследования.

Техника дуоденального зондирования описана многими авторами, но наиболее точно и подробно — М. М. Богером (1982).

В 9 ч утра больной заглатывает предварительно прокипяченный двуствольный (двухканальный) зонд до метки 45 см. При этом он ходит по комнате, периодически делая глубокий вдох и выдох. Затем ложится на левый бок и периодически глубоко дышит, пока зонд не пройдет до метки 55—60 см. Далее пациент поворачивается на правый бок. Таким образом, зонд проходит в двенадцатиперстную кишку. О положении зонда судят по реакции периодически извлекаемого шприцем содержимого (по окраске лакмусовой бумаги). Появление желчи не всегда указывает на нахождение зонда в двенадцатиперстной кишке ввиду возможности рефлюкса желчи в желудок. После прохождения зонда в двенадцатиперстную кишку его положение окончательно корректируют под рентгеновским контролем таким образом, чтобы олива зонда находилась на уровне трейтцовой связки, а металлический переходник — у выхода из желудка. После этого пациента укладывают на правый бок, а наружные концы зонда соединяют с помощью резиновых трубок с вакуумной системой. Базальную секрецию дуоденального содержимого извлекают в течение 20 мин с помощью отрицательного давления в 4,9—6,8 кПа (50—70 см вод. ст.) в герметически закрытые сосуды, поставленные на лед, во избежание самопереваривания ферментов. Для учета утечки дуоденального содержимого к наружной части двухканального зонда прикрепляют тонкий поливиниловый зонд диаметром 1 мм, дистальный конец которого устанавливают на 10—12 см ниже привратника. Через этот зонд капельным путем вводят цианокобаламин, меченый ^{58}Co, в дозе 0,7 мкм/ч, разведенный в 628 мл изотонического раствора натрия хлорида. В дуоденальном содержимом счетчиком определяют количество извлеченного радиоактивного цианокобаламина и по этим данным вносят поправку в объем получен-

ного дуоденального содержимого. Вместо цианокобаламина можно использовать другой маркер (цит. по М. М. Богеру, 1982).

Исследование дуоденального содержимого. Каждую порцию дуоденального содержимого переносят в плотно закрывающуюся колбу, которую ставят в холодильник до окончания зондирования, чтобы избежать дальнейшего самопереваривания ферментов. В каждой порции определяют объем с точностью до 0,5 мл, pH, концентрацию гидрокарбонатов, а также активность амилазы, липазы и трипсина.

Для определения гидрокарбонатной щелочности в дуоденальном содержимом его порции вносят в хорошо закрываемые колбы во избежание улетучивания CO_2. Некоторые авторы для этой цели рекомендуют собирать дуоденальное содержимое в сосуды, содержащие жидкое масло. Определение гидрокарбонатов

Определение гидрокарбонатов производят методом обратного титрования. Принцип. О концентрации гидрокарбонатной щелочности судят по количеству хлористоводородной кислоты, ушедшей на нейтрализацию гидрокарбонатов. Для этого к дуоденальному содержимому добавляют хлористоводородную кислоту с избытком. Часть ее расходуется на нейтрализацию гидрокарбонатов, оставшуюся часть определяют титрованием основанием. При подсчете учитывают количество израсходованной кислоты, а не количество ушедшего на титрование основания, как это рекомендует А. А. Шелагуров (1970), так как по методике обратного титрования нельзя судить о концентрации основания по его количеству, израсходованному на титрование.

Ход исследования. В колбу с широким горлом помещают 1 мл дуоденального содержимого и 5 мл 0,1 н. раствора хлористоводородной кислоты. Смесь хорошо взбалтывают в течение 3 мин или подогревают до кипения. После охлаждения вносят 2 капли 1 % раствора фенолфталеина и титруют 0,05 н. раствором едкого натрия до изменения цвета. Титрование можно производить титрометром до исходного pH. Одновременно в контрольную пробирку вносят 5 мл 0,1 н. раствора хлористоводородной кислоты, титруют 0,05 % раствором едкого натрия.

Концентрацию гидрокарбонатов определяют по формуле:

$$C = (а - б) \text{ нормальность едкого натрия} \cdot 1000,$$

где а — количество едкого натрия, ушедшего на титрование контроля, б — количество едкого натрия, израсходованного на титрование опыта. Концентрация гидрокарбонатов выражается в мг-экв/л. Дебит гидрокарбонатов в каждой порции подсчитывают по формуле:

$$\frac{V \cdot C}{1000},$$

где V — объем содержимого данной порции, C — концентрация гидрокарбонатов в титрационных единицах. Дебит трех 20-минутных порций выражает дебит гидрокарбонатов за 1 ч (мг-экв). Учитывая наличие зависимости между объемом секреции ПЖ и массой тела, более правильно выразить дебит гидрокарбонатов на 1 кг массы тела. Для этого дебит гидрокарбонатов в мг-экв/л умножают на 1000 и делят на массу тела. При этом дебит гидрокарбонатов выражают в мг-экв/ч.

Определение гидрокарбонатов методом обратного титрования является достаточно чувствительным тестом. Об этом свидетельствует совпадение данных, полученных

методом обратного титрования, с данными, полученными при определении гидрокарбонатов на радиометре Аструпа.

Определение активности амилазы в дуоденальном содержимом чаще производят по Смит — Роу в модификации Сокала. Существует также определение ее по Зуммеру в модификации Рикка (W. Rick, 1976). Активность липазы в дуоденальном содержимом определяют по Титцу или с применением эфира флюоресцеина и дилауриновой кислоты, активность трипсина — по Хэвербеку — Эрлангеру.

В настоящее время для исследования получают чистый панкреатический сок благодаря наличию фибродуоденоскопов с боковой оптикой и возможности эндоскопического канюлирования большого сосочка двенадцатиперстной кишки. Преимуществом этого метода является возможность достоверного определения активности ферментов и одновременного проведения цитологического исследования. Показаниями к исследованию чистого панкреатического сока являются прежде всего подозрение на рак ПЖ, реже — панкреатит, так как вхождение катетера в проток ПЖ и введение в него контрастного вещества вызывает обострение панкреатита. Подготовка больного, премедикация, катетеризация и методика извлечения панкреатического сока подробно описаны М. М. Богером (1982).

Помимо дебита сока, содержания ферментов и гидрокарбонатов в чистом панкреатическом соке определяют и его вязкость (H. Leonhardt, I. Reinhardt, 1978). По данным этих авторов, у больных хроническим панкреатитом с экзокринной недостаточностью ПЖ после внутривенного введения секретина и панкреозимина по сравнению со здоровыми резко повышается вязкость панкреатического сока. Существует мнение (H. Sarles, 1974), что повышение вязкости чистого панкреатического сока и дуоденального содержимого происходит из-за преципитации белков вследствие экзокринной недостаточности. Учитывая инвазивность теста и небольшую информативность его, следует подумать о целесообразности этого исследования при установленной экзокринной недостаточности ПЖ.

При оценке результатов исследования дуоденального содержимого необходимо учитывать объем, активность ферментов и их дебит, концентрацию и дебит гидрокарбонатов. Все эти показатели зависят от состояния внешнесекреторной функции ПЖ, применяемого стимулятора, его дозы, методики исследования. Следует сказать, что

не существует общепринятых, четко установленных норм панкреатической секреции и в каждой лаборатории при выполнении методики должна быть внесена собственная поправка. При хроническом панкреатите, раке и калькулезе протоков ПЖ чаще наблюдается уменьшение объема панкреатической секреции и содержания гидрокарбонатов (М. И. Кузин и соавт., 1985; М. М. Богер, 1982). Следует обращать внимание на pH дуоденального содержимого, который при правильном положении зонда должен быть выше 7,0. Концентрация ферментов в дуоденальном содержимом при хроническом панкреатите часто снижена. Однако, как полагают М. И. Кузин и соавторы (1985), в начальной стадии воспалительно-дистрофического процесса в ПЖ может быть некоторое повышение активности ферментов.

При стимуляции ПЖ, в частности при проведении СПЗТ, можно выделить несколько типов панкреатической секреции, которые наблюдаются при различных заболеваниях ПЖ. 1. Общая недостаточность секреции, снижение объема сока ПЖ, концентрации гидрокарбонатов и активности ферментов. Такой тип секреции обычно наблюдается при наличии обструкции протока ПЖ в области ее головки при тяжелых формах панкреатита или локализации опухоли в этой зоне. 2. Частичная обструкция протоков ПЖ, чаще на фоне опухоли ее тела, сопровождается снижением объема сока ПЖ при нормальной активности ферментов и концентрации гидрокарбонатов. 3. Для хронического панкреатита характерно снижение уровня гидрокарбонатов и ферментов при неизменном объеме сока ПЖ. 4. Изолированная форма ферментной недостаточности при хроническом панкреатите, которая возникает при малокалорийной диете с низким содержанием белка в пище.

Как мы полагаем, в данном случае нельзя забывать о возможной дискинезии желчных протоков, сопровождающейся расстройством желчевыделения, что может приводить к нарушению активации некоторых ферментов, в частности липазы.

В заключение анализа данных литературы, посвященных исследованию экзокринной функции ПЖ с использованием в качестве объекта дуоденального содержимого, остановимся на собственной модификации методов определения активности α-амилазы, липазы и трипсина в дуоденальном содержимом у здоровых, больных хроническим панкреатитом и хроническим холециститом, сопровождающимся гипотонически-гиперкинетическим син-

дромом (И. И. Дегтярева, Н. А. Ироденко, 1986; И. И. Дегтярева и соавт., 1987, 1991).

Предлагаемая нами модификация амилакластического метода определения содержания α-амилазы позволяет преодолеть некоторые недостатки методов Каравея (активность фермента можно определить в количестве, не превышающем 0,14 кг (л·ч); необходимость поиска оптимального разведения дуоденального содержимого; использование дефицитных йодноватистого и фторида калия) и модификации Сокала метода Смита и Роу (большое разведение дуоденального содержимого — 1 : 500, длительный срок инкубации — 30 мин; выражение активности в амилазных единицах). Модификация состоит в том, что концентрация субстрата в исследуемых пробах повышается до 20 мг, а срок инкубации фермент-субстратного комплекса укорачивается до 5 мин, при этом дуоденальное содержимое разводится в 100 раз. Кроме того, йодный реагент приготавливается согласно оригинальной методике Смита и Роу.

Вышеуказанные мероприятия позволяют определять как низкие, так и повышенные показатели активности фермента, упростить исследования. Принцип метода не изменен и основан на фотометрическом определении снижения концентрации крахмала в результате гидролиза фермента, регистрируемой по цветной реакции с йодом. Активность α-амилазы прямо пропорциональна уменьшению концентрации крахмала в исследуемых пробах.

Реактивы. 1. 2 % крахмал. 2. Фосфатный буфер с pH 7,4. 3. Основной раствор йода. Перед опытом готовят рабочий раствор: 2 мл основного раствора смешивают с 6 мл дистиллированной воды. 4. 0,9 % раствор натрия хлорида. 5. 0,1 н. хлористоводородная кислота.

Оборудование. 1. Фотоэлектроколориметр. 2. Термостат.

Ход определения. Опытная проба. 1 мл фосфатного буфера помещают в пробирку, добавляют 1 мл профильтрованного дуоденального содержимого, разведенного в 100 раз 0,9 % раствором хлорида натрия, прогревают в водяном термостате (температура 37 °С) в течение 7 мин и добавляют 1 мл 2 % раствора крахмала из пробирки, стоящей также в термостате. Пробы продолжают стоять в термостате еще 5 мин, после чего в них быстро добавляют 0,1 мл 0,1 н. хлористоводородной кислоты, встряхивают, затем вносят 9 мл охлажденной дистиллированной воды и пробы перемешивают. 1 мл содержимого пробы переносят в другую пробирку, содержащую 0,5 мл рабочего раствора йода, встряхивают, после чего приливают 10 мл дистиллированной воды, перемешивают. Колориметрируют на фотоэлектроколориметре в клювете с длиной оптического пути 1 см при длине волны 630—690 нм (красный светофильтр) против воды. Холостую пробу ставят, как опытную, но вместо разведенного дуоденального содержимого добавляют 0,9 % раствор хлорида натрия.

Расчет производят по формуле:

$$A = \frac{E_1 - E_2}{E_1} \cdot 0{,}00002 \cdot 12 \cdot 100 \cdot 1000,$$

где A — активность α-амилазы в кг (л·ч); E_1 — экстинкция контроля; E_2 — экстинкция опыта; 0,00002 — количество крахмала (в кг), добавленного в пробу; 100 — коэффициент разведения дуоденального содержимого; 12 — коэффициент перерасчета на 1 ч инкубации; 1000 — коэффициент перерасчета на 1 л дуоденального содержимого.

Активность фермента желательно определять в свежеизвлеченном дуоденальном содержимом, однако при хранении при температуре от 2 до 4 °С в течение 2 ч активность α-амилазы практически не меняется. Серия исследований должна составлять не более 5—7 проб. После появления окраски пробы следует тотчас же колориметрировать.

Содержание α-амилазы в базальном секрете в норме составляет 11,2±1,9 кг/(л·ч). Активность α-амилазы в секрете, полученном после введения в двенадцатиперстную кишку 0,5 % раствора хлористоводородной кислоты, составляет в среднем 15,7±4,6 кг/(л·ч) и подвержено значительным индивидуальным колебаниям. Активность α-амилазы в дуоденальном содержимом, полученном после стимуляции секретином и панкреозимином, составляет 20,6±1,5 кг/(л·ч), то есть почти в 2 раза превышает показатели в базальном секрете.

Унифицированного метода определения активности липазы в дуоденальном содержимом нет. Нами предложена методика определения активности липазы в дуоденальном содержимом с использованием в качестве субстрата стабилизированной эмульсии оливкового масла, что позволяет повысить надежность метода.

Способ приготовления эмульсии: 100 мл оливкового масла, 100 мл дистиллированной воды и 1 мл детергента Тритона X_{100} эмульгируются в гомогенизаторе в течение 15—20 мин, при 1500 об./мин. pH эмульсии доводится до 7,4—7,6 0,1 н. NaOH. При хранении при температуре 2—4 °С эмульсия остается годной для использования в течение 4—6 мес.

Ход определения. К 1 мл эмульсии добавляют 1 мл фосфатного буфера pH 7,4 и 1 мл дуоденального содержимого. Инкубируют в термостате при температуре 37 °С в течение 30 мин. После окончания инкубации в пробы добавляют 3 мл 96 % этилового спирта для остановки реакции и титруют 0,01 н. NaOH в присутствии фенолфталеина до появления малиновой окраски. Контрольные пробы ставят, как опытные, но дуоденальное содержимое добавляют после внесения этилового спирта. На каждую опытную пробу ставится контрольная. Активность липазы выражают в микромолях жирных кислот, отщепленных от оливкового масла под действием фермента за 1 ч инкубации. Расчет производят по формуле:

$$A = (K - O) \cdot 10 \cdot 2,$$

где К — количество 0,01 н. NaOH, потраченное на титрование опыта; О — количество 0,01 н. NaOH в миллилитрах, потраченное на титрование контроля; 10 — коэффициент для перерасчета в микромоли жирных кислот; 2 — коэффициент перерасчета на 1 ч инкубации.

Активность липазы в норме в базальном секрете составляет 60—100 мкмоль/мл·ч, при стимуляции ПЖ — 200—300 мкмоль/мл·ч.

Для определения активности трипсина в дуоденальном содержимом нами разработан метод, основанный на зависимости степени коагуляции фибриногена под влиянием тромбина от активности трипсина в исследуемой пробе.

Реактивы. 1. 0,1 М фосфатный буфер с pH 7,0. 2. Фибриноген. 100 мг растворить в 10 мл 0,1 М фосфатного буфера с pH 7,0 при 37 °С, добавляя по частям растворитель. 3. Соевый ингибитор трипсина. 8,5 мг растворить в 5 мл 0,1 М фосфатного буфера с pH 7,0, разбавленного в 2 раза 0,15 М раствором натрия хлорида. 4. Тромбин. 10 мг растворить в 2 мл 0,15 М натрия хлорида. 5. Дуоденальное содержимое. Отцентрифугировать и разбавить базальный секрет в 20 раз и брать в тест в количестве от 0,05 до 0,025 мл; стимулированный секрет — в 50 раз и брать в тест от 0,1 до 0,025 мл.

Постановка теста. В 8 пробирок вносят по 0,5 мл раствора фибриногена и разведенное дуоденальное содержимое в количестве 0,05; 0,04; 0,03; 0,025 мл (базальный секрет) и 0,1; 0,075; 0,05; 0,025 мл (стимулированный секрет). Затем пробирки ставят в водяную баню при 37 °С на 15 мин, после чего вносят по 0,1 мл раствора соевого ингибитора трипсина, держат на холоде в течение 10 мин, добавляют по 0,1 мл раствора тромбина и помещают на 30 мин в водяную баню при 37 °С. После этого осуществляют визуальное наблюдение. Может потребоваться поисковое разведение дуоденального содержимого.

В опытах с модельными системами (вместо дуоденального содержимого вносились различные количества кристаллического трипсина) установлено, что критическая концентрация трипсина, при которой выпадают мельчайшие фибриновые нити, составляет 0,2 мкг/мл. Учитывая разведение дуоденального содержимого, можно рассчитать концентрацию трипсина.

Пример расчета. Базальный секрет был разбавлен в 20 раз. В тест взяты следующие количества: 0,05; 0,04; 0,03; 0,025 мл. При 0,03 мл появилась фибриновая мутность, что соответствует 0,8 мкг/мл. В 0,03 мл исходного дуоденального содержимого содержится 0,8·20=16 мкг, а в 1 мл — 533 мкг. Следовательно, концентрация трипсина исследуемого дуоденального содержимого составляет 533 мкг/мл.

Активность трипсина в дуоденальном содержимом у здоровых людей в базальном секрете составила (533±123) мкг/мл, после стимуляции ПЖ — (2933±577) мкг/мл.

Предложен доступный для клинической практики метод оценки экскреторной функции ПЖ по определению активности холестеролэстеразы в дуоденальном содержимом (А. С. Логинов и соавт., 1988).

Нами обследовано 52 больных с подозрением на хронический панкреатит с экзокринной недостаточностью ПЖ.

У 41 больного выявлено снижение активности трипсина, липазы и α-амилазы в дуоденальном содержимом, что позволило верифицировать диагноз. При этом у 11 больных с предварительным диагнозом хронического холецистопанкреатита в дуоденальном содержимом обнаружено снижение активности липазы, в то время как активность трипсина и α-амилазы была в пределах нормы. При проведении у этой группы больных динамической сцинтиграфии печени установлено снижение функциональной активности гепатоцитов на фоне холестаза билиарной системы и спазма сфинктера печеночно-поджелудочной ампулы, что позволило предположить диагноз хронического холецистита с дискинезией желчных протоков по гипокинетически-гипертоническому типу, а также отвергнуть диагноз диспанкреатизма.

Термин «диспанкреатизм» может употребляться для характеристики функционального состояния ПЖ либо для оценки состояния ферментсубстратных взаимоотношений в дуоденальном содержимом и не приемлем в качестве диагноза, так как этот термин применяется в основном при повышении или снижении активности липазы в дуоденальном содержимом. Это наблюдается либо при ранних формах хронического панкреатита, либо при хроническом холецистите с дискинетическим синдромом. Снижение уровня липазы наблюдается при спазме сфинктера печеночно-поджелудочной ампулы и застойном желчном пузыре, а повышение может сопровождать гипермоторно-гипотоническую дискинезию. Снижение активности липазы, характерное для ранних форм хронического панкреатита и хронического холецистита с дискинезией по гипотонически-гиперкинетическому типу, требует назначения пятимоментного дуоденального исследования с регистрацией наличия прерывистости поступления протоковой и пузырной желчи, а также количества последней.

При обнаружении признаков застойного желчного пузыря или спазма сфинктера печеночно-поджелудочной ампулы для установления диагноза больному можно назначить динамическую сцинтиграфию печени с ^{131}I, что позволяет выявить нарушение функции полигональных клеток печени в связи с застоем желчи в билиарной системе, который препятствует ретроградно выделению радионуклида из гепатоцитов, а также спазм сфинктера печеночно-поджелудочной ампулы, которые исчезают (уменьшаются) после дачи нитроглицерина, снимающего спазм мышц большого сосочка двенадцати-

перстной кишки. При этом улучшается отток желчи и уменьшается препятствие для выделения радионуклида.

О нарушении секреции ферментов ПЖ у больных хроническим панкреатитом можно судить по химическому определению их в кале. Наиболее стойкими ферментами являются химотрипсин и трипсин, которые сохраняются в каловых массах до 2 нед. Исследование проводят через 3 дня после отмены всех принимаемых внутрь ферментных препаратов. Метод основан на расщеплении химотрипсином n-ацетил-L-тирозилового эфира с образованием кислых продуктов, которые оттитровывают основанием. При выраженных нарушениях экзокринной функции ПЖ с помощью теста обнаруживают снижение активности химотрипсина. Метод неточен, так как может давать ложноположительные и ложноотрицательные результаты, в связи с чем является ориентировочным (М. И. Кузин и соавт., 1985). Применение синтетических низкомолекулярных субстратов позволило использовать титриметрический способ для определения активности трипсина и химотрипсина в кале. Несмотря на неинвазивность этот метод не нашел широкого распространения в связи с необходимостью применения титриметра, который является редкостью в стационарных условиях. В одних порциях кала может наблюдаться повышенная активность химотрипсина, а в других — сниженная. Копрологическое исследование следует проводить при подозрении на хронический панкреатит, сопровождающийся жидкими или кашицеобразными испражнениями, так как оформленный кал часто исключает недостаточность ПЖ.

Макроскопическое исследование каловых масс при недостаточности ПЖ позволяет определять их серый и сальный вид, зловонный запах, повышение массы более 200 г в сутки. При микроскопическом исследовании каловых масс могут быть зарегистрированы креаторея (азоторея) — наличие непереваренных мышечных волокон, стеаторея — появление капелек жира, которые окрашиваются суданом III, и амилорея — наличие зерен крахмала.

Для дифференциальной диагностики дефицита липазы ПЖ и тонкой кишки существует радионуклидный метод с введением двух различных субстратов для липазы ПЖ и тонкой кишки. При этом через некоторое время в кале определяют остатки субстрата.

Существует мнение, что наличие свыше 10 мышечных волокон в поле зрения свидетельствует о недостаточности ПЖ. Появление в препарате более 100 мелких капель

жира диаметром от 1 до 8 мкм указывает на наличие умеренно выраженной стеатореи, тогда как наличие свыше 100 капель диаметром от 60 до 70 мкм является признаком тяжелой стеатореи (М. И. Кузин и соавт., 1985). В то же время П. А. Бэнкс (1979) указывает, что появление более 6 капель жира может рассматриваться как достоверный признак стеатореи.

Более точным является количественное определение содержания жира в кале. При этом больной принимает ежедневно в течение 3 дней до исследования и в течение 3 дней исследования 100 г жира. Потеря свыше 6 % жира с калом является признаком стеатореи. Наиболее точным количественным методом оценки креато- и стеатореи является радионуклидный. Не следует забывать, что стеаторея может быть обусловлена двумя признаками: низкой активностью липазы ПЖ; нарушением всасывания жира в тонкой кишке. В последнем случае наблюдается нарушение всасывания всех видов жира. При хроническом панкреатите происходит нарушение всасывания только тех липидов, которые должны быть подвержены расщеплению липазой. Поэтому для выявления стеатореи, обусловленной дефицитом липазы, используют тест с треолеатом глицерина, меченного ^{131}I. Препарат принимают внутрь в дозе 5,55 Мбк/кг (0,15 мкКи/кг) массы тела, разводя его в 30 мл растительного масла, после чего в течение 3 сут собирают каловые массы. Радиоактивность кала оценивают в процентах по отношению ко всему введенному радионуклиду. Выделение с калом более 6 % радионуклида свидетельствует о наличии стеатореи, а при радиоактивности более 10 % можно говорить о тяжелой стеаторее.

Для выявления поражений слизистой оболочки кишок (мальабсорбция) дополнительно проводят исследование с олеиновой кислотой, меченной ^{131}I. Выделение с калом свыше 5,5 % радионуклида указывает на наличие мальабсорбции.

Определение креатореи проводят с помощью альбумина, меченного ^{131}I. Выделение более 10 % радионуклида свидетельствует о выраженной креаторее.

Для оценки нарушения инкреторной функции ПЖ при панкреатите определяют уровень гликемии в крови, наличие сахара в моче как исходного, так и после функциональной нагрузки глюкозой (глюкозотолерантный тест), содержание гормонов ПЖ радиоиммунологическим методом.

Гипергликемия выше 5,4 ммоль/л возникает при обо-

стрении хронического панкреатита, тяжелых формах панкреатита, при прогрессирующем склерозе и атрофии ПЖ, в частности островковой части, расположенной преимущественно в хвосте ПЖ.

Для суждения о нарушении углеводного обмена более информативной является функциональная проба с нагрузкой глюкозой. Согласно методике, больной однократно принимает минимум 50 г глюкозы (максимум 1 г/кг массы тела) натощак, затем определяют количество сахара в крови в течение 3 ч с интервалом 30 мин. На гликемической кривой в норме отмечается быстрый подъем уровня сахара в крови и нормализация или незначительное снижение содержания через 2—2,5 ч. При нарушении инкреторной функции ПЖ гипергликемия сохраняется и через 3 ч. В лабораторной практике используется также проба с двойной сахарной нагрузкой Штауба — Трауготта. Глюкозу дают натощак по 50 г 2 раза с промежутком 1 ч, затем через каждые 30 мин в течение 3 ч определяют концентрацию сахара в крови, после чего вычерчивают кривую соответственно 6 точкам концентрации глюкозы через каждые 30 мин.

У здоровых людей первый прием глюкозы сопровождается повышением уровня сахара в крови в 1,6—1,8 раза; активацией панкреатических островков и отложением гликогена в гепатоцитах. Вторичный прием глюкозы не вызывает значительного увеличения содержания сахара, так как в этот период повышается концентрация инсулина в крови — положительный эффект Штауба — Трауготта. При недостаточности панкреатических островков повторно введенная глюкоза не может быть утилизирована в достаточной мере, что и сопровождается повторным подъемом уровня сахара, который находится в прямой зависимости от недостаточности панкреатических островков. Двугорбая гликемическая кривая, которая наблюдается при этом, носит название отрицательного эффекта Штауба — Трауготта. Гипергликемия сохраняется достаточно долго и возврат уровня сахара к исходному происходит значительно медленнее, чем у здоровых людей. Отрицательный эффект Штауба — Трауготта характерен для нарушения эндокринной функции ПЖ.

М. М. Богер (1982) выделил три типа гликемических кривых при проведении пробы Штауба — Трауготта: 1) ирритативный, когда содержание сахара в крови после нагрузки повышается в 2,5 раза и быстро уменьшается ниже исходного уровня. По мнению автора, это характерно для поражения гипоталамуса; 2) двугорбый, ха-

рактерный для скрытой инсулярной недостаточности при хроническом панкреатите; 3) диабетический, характерный для тяжелых форм панкреатита, при которых на фоне «тощаковой» гипергликемии наблюдаются повышение уровня сахара более чем в 2 раза при обеих нагрузках и сохранение этих цифр до конца исследования.

При проведении этих проб следует учитывать, что при мальабсорбции в кишках (понос, стеноз выходного отдела желудка и двенадцатиперстной кишки, резецированный желудок) результаты проб могут быть неадекватны функции ПЖ. В таком случае нужно использовать внутривенное введение 40 % раствора глюкозы и исследование сахара в крови проводить с интервалами 10 мин. Принципы оценки данных и построения кривых остаются прежними.

Тесты на толерантность к глюкозе повышают возможность обнаружения нарушения внутрисекреторной функции ПЖ. Снижение толерантности к глюкозе наблюдается у 18—65 % больных хроническим некалькулезным и у 35—90 % больных калькулезным панкреатитом (J. N. Marks, S. Bank, 1976).

По данным радиоиммунологического анализа, начальные стадии сахарного диабета и хронического панкреатита сопровождаются гиперинсулинемией, а при хроническом панкреатите и сахарном диабете тяжелой стадии происходит снижение уровня инсулина в крови. По данным З. И. Цюхно (1981), уровень инсулина в плазме крови у здоровых людей составляет натощак 128,3 пмоль/л±±71 пмоль/л. Наряду с определением количества инсулина в плазме крови определяют содержание С-пептида, составляющего вместе с инсулином молекулу проинсулина. Определение количества С-пептида при хроническом панкреатите позволяет оценить при сопутствующем сахарном диабете остаточную функциональную способность панкреатических островков к синтезу эндогенного инсулина и, исходя из этого, обосновать целесообразность и объем инсулинотерапии (М. И. Кузин и соавт., 1985). Определение содержания С-пептида в течение 30 мин после внутривенного введения 40 % раствора глюкозы может служить одним из тестов, характеризующих тяжесть течения хронического панкреатита (Г. А. Зубовский, С. А. Васильченко, 1983). Так, при легком течении хронического панкреатита выброс С-пептида в течение 30 мин снижается до 14,4 нмоль/л±±5,6 нмоль/л (при норме 22,9 нмоль/л±8,2 нмоль/л), а при тяжелом панкреатите — до 8,13 нмоль/л±4,4 нмоль/л.

В настоящее время для оценки тяжести панкреатита используют определение концентрации глюкагона в крови. В начальной стадии хронического панкреатита ввиду значительного повышения соотношения α/β-клетки панкреатических островков наблюдается гиперглюкагонемия. По мере прогрессирования процесса и атрофии ткани ПЖ развивается гипоглюкагонемия. При хроническом панкреатите возникает гипоглюкагонемия в ответ на гипогликемию, обусловленную введением инсулина. Последнее свидетельствует о том, что при хроническом панкреатите тяжелой формы нарушен контринсулярный аппарат, основным компонентом которого является глюкагон. Определение его содержания в сыворотке крови имеет важное значение для дифференциальной диагностики панкреатита и гормонпродуцирующих опухолей ПЖ, а также для определения первичного и вторичного характера сахарного диабета.

Ниже представлены собственные данные (И. И. Дегтярева и соавт., 1988, 1989) по использованию лабораторных показателей для дифференциальной диагностики гипер-, гипоферментных форм панкреатита и рака ПЖ.

Нами обследовано 82 больных острым панкреатитом (отечным и геморрагическим), острым и хроническим рецидивирующим панкреатитом в стадии обострения, 42 больных хроническим панкреатитом, 34 больных раком ПЖ III—IV стадии и 22 здоровых. Больные хроническим панкреатитом по результатам исследования внешнесекреторной функции ПЖ разделены на две группы: 1) с экзокринной недостаточностью легкой и средней степени; 2) с тяжелой степенью экзокринной недостаточности.

Для определения содержания ПРФ в плазме крови использован простой и точный неиммунохимический метод, в основе которого лежит способность ПРФ тормозить свертывание мономерного фибрина (В. А. Белицер и соавт., 1976). Уровень сывороточного трипсина определяли с помощью коммерческих наборов реактивов фирмы «Sorin», С-пептида — «Mallincknodt Diagnostica», карбогидратного антигена 19—9 (КА 19—9) — «International CIS». Радиометрию проб проводили на автоматическом гамма-счетчике 1117R фирмы «Serl».

Результаты исследования приведены в табл. 3.

Как видно из представленных данных, ПРФ выявлены в 100 % случаев острого и хронического рецидивирующего панкреатита в стадии обострения, в 29,4 % случаев рака ПЖ, отсутствовали у здоровых и больных хро-

Таблица 3. Уровень трипсина, С-пептида, ПРФ и карбогидратного антигена (КА) 19—9 в крови обследованных больных

Группа обследованных	Трипсин, мкг/л	С-пептид, нг/мл	ПРФ, мкг/мл	КА 19—9, ед./мл
Больные острым панкреатитом (отечным и геморрагическим) и хроническим рецидивирующим панкреатитом в стадии обострения n=82	570,4± ±95,1* 115—1345 (100 %)	6,2±1,8* 1,6—15,0 (52,6 %)	48,2±9,6 8—86 (100 %)	20,7±3,5 4,1—100,0 (13,7 %)
Больные хроническим панкреатитом n=42	49,1±5,1 18,6±83,4 (28,2 %)	3,2±0,5 0,6—8,0	Нет	
с легкой и средней степенью экзокринной недостаточности n=32				
с тяжелой экзокринной недостаточностью n=10	11,3±4,2* 4,4—19,1	0,62±0,1* 0,2—1,4		
Больные раком ПЖ n=34	50,8±7,5 3,3—11,7 (30,2 %)	3,2±0,4 1,1—8,4 (30,1 %)	17,4±8,3 12,0—30,5 (29,4 %)	259,1±65,2* 171—347 (100 %)
Здоровые n=22	63,2±2,7	2,3±0,4	Нет	20,8±2,6

Применения. * — $P<0,05$ по сравнению с группой здоровых. В скобках — процент больных с уровнем показателя, превышающем верхнюю границу нормы.

ническим панкреатитом. ПРФ являются продуктами протеолиза фибриногена сериновыми протеазами (трипсином, химотрипсином, эластазой, плазмином). При острых приступах панкреатита появление ПРФ косвенно отражает происходящую внутри и вне ПЖ активацию панкреатических протеаз. Появление их при раке ПЖ, вероятно, связано с наличием сопутствующего панкреатита или обструкции протоков ПЖ.

Достоверно повышенный уровень трипсина в сыворотке крови выявлен в 100 % случаев острого панкреатита и хронического рецидивирующего панкреатита в стадии обострения, в 30,2 % случаев рака ПЖ. Следует указать, что обычным радиоиммунологическим методом определяют в основном содержание трипсиногена и в значительно меньшей мере — трипсина в комплексе с ингибиторами.

Средний уровень трипсина у больных хроническим

панкреатитом с экзокринной недостаточностью легкой и средней степени был умеренно снижен ($P>0{,}05$). Концентрация трипсина у больных хроническим панкреатитом с экзокринной недостаточностью тяжелой степени была достоверно ниже по сравнению с таковой у больных первой группы. Полагают, что уровень сывороточного трипсина является отражением, с одной стороны, резерва паренхимы ПЖ, а с другой — состояния воспаления в ПЖ. У больных с экзокринной недостаточностью ПЖ, имеющих малый резерв паренхимы органа, уровень трипсина может быть нормальным или повышенным, если исследование проведено во время субклинического воспаления ПЖ.

У больных острым и хроническим рецидивирующим панкреатитом в стадии обострения выявлен достоверно повышенный уровень С-пептида. При хроническом панкреатите с экзокринной недостаточностью легкой или средней степени, а также раке ПЖ средний уровень С-пептида был умеренно повышен. У больных хроническим панкреатитом с тяжелой экзокринной недостаточностью ПЖ уровень С-пептида был достоверно снижен. Считается, что содержание С-пептида в периферической крови более точно, чем количество инсулина, отражает секреторную активность β-клеток ПЖ.

Достоверно повышенный уровень КА 19—9 обнаружен у всех больных раком ПЖ и у 13,7 % больных различными формами панкреатита.

Инструментальная и радиологическая диагностика панкреатита

При остром и хроническом панкреатитах в патологический процесс вовлекаются пограничные органы и системы, что видоизменяет характер клинических проявлений, а порой затрудняет диагностику.

На основании данных общеклинических и лабораторных исследований не всегда удается поставить окончательный диагноз. Часто панкреатит следует отличать от желчно-каменной болезни, опухолей ПЖ и периампулярной зоны, опухолей желудка, толстой кишки, забрюшинного пространства, пенетрирующих язв желудка и двенадцатиперстной кишки, аневризмы аорты, атеросклеротических поражений чревного ствола и верхней брыжеечной артерии, атеросклероза венечных артерий и заболеваний. Причем часть вышеперечисленных заболеваний может сочетаться с панкреатитом [М. И. Кузин и

соавт., 1985). Исходя из этого, для решения диагностических задач проводят инструментальные и радиологические исследования.

Как полагают М. И. Кузин и соавторы (1985), при выборе данных методов исследования необходимо учитывать диагностическую эффективность метода, степень риска, доступность аппаратуры и оборудования. Традиционным инструментальным методом исследования больных панкреатитом является рентгенологический, информативность которого может быть различной в зависимости от формы заболевания. Так, пневматоз поперечной ободочной кишки косвенно указывает на наличие острого панкреатита, обнаружение камней в желчном пузыре при холецистографии в большом проценте случаев свидетельствует о билиарном панкреатите. Бесспорным доказательством хронического панкреатита является рентгенологическое обнаружение кальцификатов ПЖ и обызвествление ее протока.

С помощью обзорной рентгенографии брюшной полости при остром панкреатите можно выявить скопление газов в тощей и поперечной ободочной кишках, дисковидный ателектаз в нижней доле левого легкого и жидкость в левом плевральном синусе; при хроническом панкреатите — характерную картину кальцифицирующего панкреатита при обызвествлении протока и ткани ПЖ (М. М. Сальман, М. В. Данилов, 1985; Н. А. Скуя, 1986; М. С. Geokas и соавт., 1985).

Проведение рентгенологического исследования двенадцатиперстной кишки с применением бария позволяет обнаружить косвенные признаки панкреатита, особенно при локализации процесса в головке ПЖ (рис. 6). При этом наблюдается симптом развернутого кольца двенадцатиперстной кишки. С помощью экскреторной холеграфии также можно подтвердить диагноз хронического панкреатита на основании тубулярного стеноза общего желчного протока с расширением желчных протоков. При этом могут регистрироваться конкременты в желчных протоках и паренхиме ПЖ. При рентгенологическом исследовании двенадцатиперстной кишки обнаруживают язвы и дискинезии (М. М. Сальман, М. В. Данилов, 1985).

При наличии функциональных изменений и вдавлений на стенках желудка и двенадцатиперстной кишки или их оттеснения можно заподозрить поражение ПЖ. В сомнительных случаях при подозрении на хронический панкреатит показано проведение релаксационной дуодено-



Рис. 6. Киста головки ПЖ

графии с зондом или холедуоденографии. Вследствие тесной анатомической связи головки ПЖ с петлей двенадцатиперстной кишки даже небольшое увеличение органа образует вдавление на внутренней стенке гипотоничной, расширенной двенадцатиперстной кишки. Проведение дуоденографии без зонда является ориентировочным. Для лучшего соприкосновения двенадцатиперстной кишки с ПЖ помимо гипотонии необходимо добиться увеличения контакта кишечной стенки и железы заполнением просвета кишки шприцем через зонд контрастным веществом под давлением.

Основными рентгенологическими признаками поражения ПЖ при хроническом панкреатите, выявляемыми при дуоденографии с зондом, являются: 1) увеличение развернутости петли двенадцатиперстной кишки; 2) вдав-

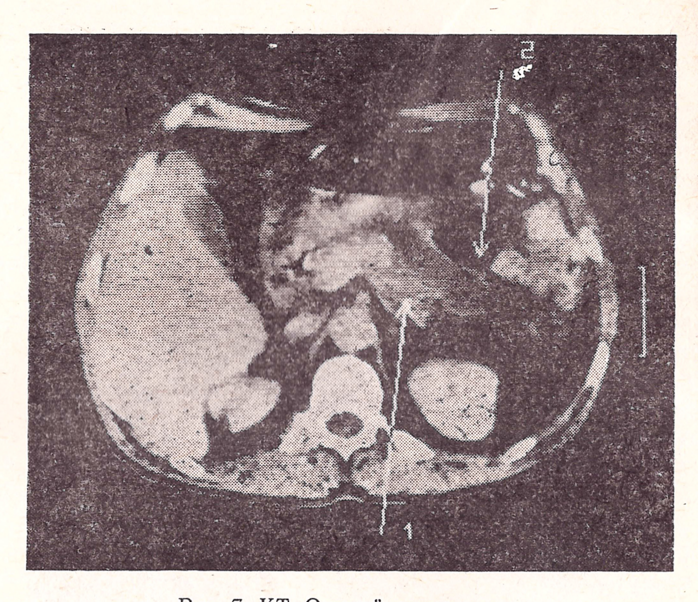


Рис. 7. КТ. Острый панкреатит:
1 — зона сниженной плотности в области хвоста ПЖ, 2 — парапанкреатический абсцесс

ление на внутреннем контуре нисходящей части двенадцатиперстной кишки, а также верхнем контуре нижней горизонтальной и восходящей частей ее; 3) изменение рельефа слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки; 4) симптом Фростберга (появление над и под большим сосочком двенадцатиперстной кишки симметричных вдавлений); 5) раздвоенность внутреннего контура нисходящей или верхнего контура нижней горизонтальной либо восходящей частей двенадцатиперстной кишки — симптом кулис (М. М. Сальман, М. В. Данилов, 1985).

В настоящее время для диагностики болезни применяют неинвазивный метод — рентгеновскую компьютерную томографию — КТ (Ю. Д. Волынский, 1985; Л. К. Соколов и соавт., 1987; Р. М. Алиев и соавт., 1988; C. N. Courtney, S. I. Ferruci, 1984; M. C. Georkas и соавт., 1985). Метод пока слишком дорог и малодоступен для практического здравоохранения. При КТ с помощью перемещающихся детекторов и рентгеновской трубки получают картину поперечных прицельных тонких томографических срезов всего тела на избранных уровнях. Исследования последних лет установили, что КТ является единственным методом, позволяющим получить прямое изображение ПЖ. Методом КТ пользуются для диагно-

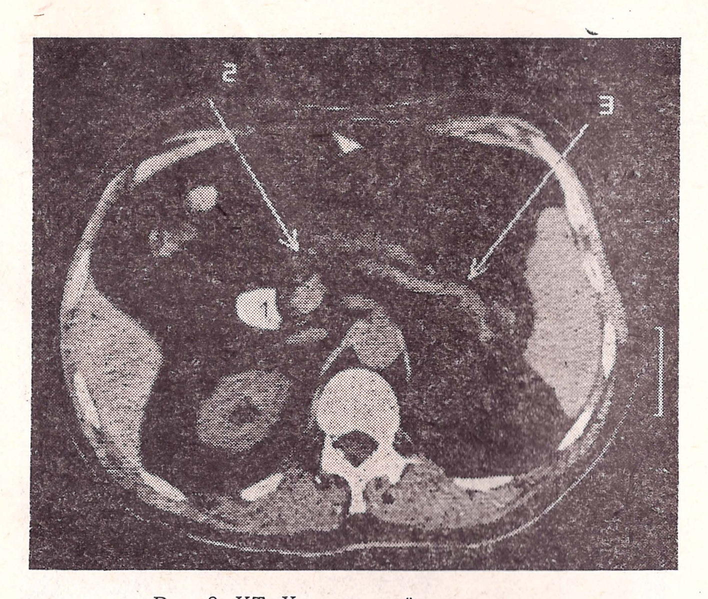


Рис. 8. КТ. Хронический панкреатит:
1 — контрастированная кишка, 2 — атрофия ПЖ, 3 — селезеночная вена

стики острого и хронического панкреатита, кист и опухолей ПЖ.

Патологические изменения ПЖ при панкреатите на КТ проявляются изменением конфигурации органа, нечеткостью его контуров, уменьшением или увеличением размеров, расширением желчных протоков. Изменения на снимках различны в зависимости от формы и стадии заболевания, а также имеющихся осложнений (рис. 7). При остром панкреатите часто наблюдается увеличение ПЖ и распространение патологического очага за ее пределы. Можно выявить панкреатонекроз, его распространение, наличие жидкости и некротических масс вокруг ПЖ. С помощью КТ трудно диагностировать неосложненный хронический панкреатит, так как фиброз ткани ПЖ при панкреатите не отличается от такового при раке (рис. 8). В пользу хронического панкреатита свидетельствуют уменьшение размеров ПЖ, снижение интенсивности ее тени, что можно объяснить жировой инфильтрацией ткани ПЖ. С помощью КТ легко обнаруживаются кальцификаты в протоках и ткани ПЖ, являющиеся неоспоримым диагностическим критерием хронического панкреатита (рис. 9, 10).

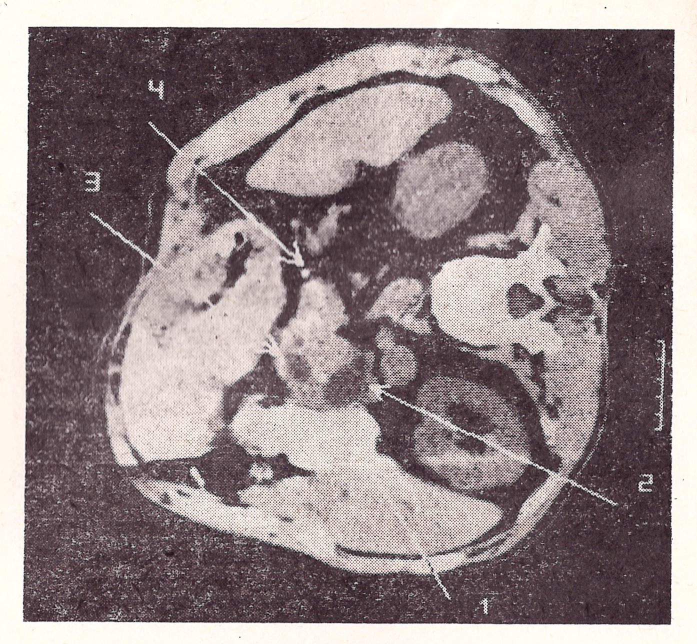


Рис. 9. КТ. Хронический панкреатит (исследование больного на правом боку):

1 — контрастированная двенадцатиперстная кишка, 2 — расширенный общий желчный проток, 3 — расширенный главный проток ПЖ, 4 — кальцинаты по ходу главного протока ПЖ

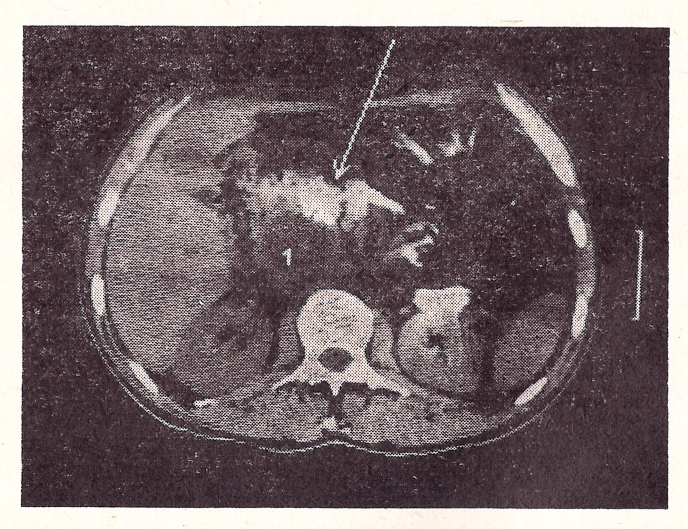


Рис. 10. КТ. Хронический панкреатит:

1 — киста головки ПЖ. Кальциноз паренхимы ПЖ (указан стрелкой)

Широкое распространение получил метод ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости: ПЖ, печени, желчных протоков (М. И. Кузин и соавт., 1985; Л. К. Соколов и соавт., 1987; В. Е. Медведев, 1988; C. N. Courtney, S. I. Ferrucci, 1984; M. C. Georkas и соавт., 1985). В основе действия аппаратов для УЗИ лежит эффект преобразования электрической энергии в акустическую. В результате регистрации отраженных сигналов можно определить топографию, размеры исследуемых органов, характер и распространенность патологического процесса. Патологические изменения в тканях определяют по коэффициенту поглощения ультразвукового излучения, который уменьшается при отеке ткани и увеличивается при разрастании соединительной ткани и опухолевом перерождении.

Применяется аппаратура, работающая в одномерном и двумерном режиме сканирования (сканирование по глубине). При одномерном сканировании на границе раздела плотностей происходит частичное отражение звуковых сигналов, которые регистрируются на экране и могут быть зафиксированы на фотопленке. Значительно больше информации можно получить при использовании двумерного УЗИ (В-сканирование), когда информация представляется в двумерном пространстве — по глубине и ширине. При этом получается изображение в виде среза обследуемого участка. В зависимости от уровня отраженных сигналов изменяется степень свечения на экране — чем больше уровень сигнала, тем ярче свечение на экране. Это свойство В-скана позволяет лучше визуализировать обследуемые объекты. УЗИ с использованием серной шкалы в реальном времени (real time scanning), при котором изображение видно сразу и можно наблюдать движущиеся объекты, широко применяется, так как представляет собой высокочувствительный диагностический метод, безопасный для обследуемого.

Неизмененная ПЖ на ультразвуковом срезе имеет форму запятой, гантели, жгута. Ткань железы на эхограмме однородна, контуры ее ровные, по плотности она почти не отличается от окружающей ткани (рис. 11). Характерна пульсация ПЖ над проходящими за ней сосудами. При воспалительном отеке ПЖ наблюдается увеличение ее размеров и уменьшение эхографической плотности. У больных хроническим неосложненным панкреатитом можно выявить неровность контуров при неизмененных ее размерах, увеличение плотности ПЖ, которая более четко дифференцируется от окружающих

Рис. 11. УЗИ: нормальная ПЖ

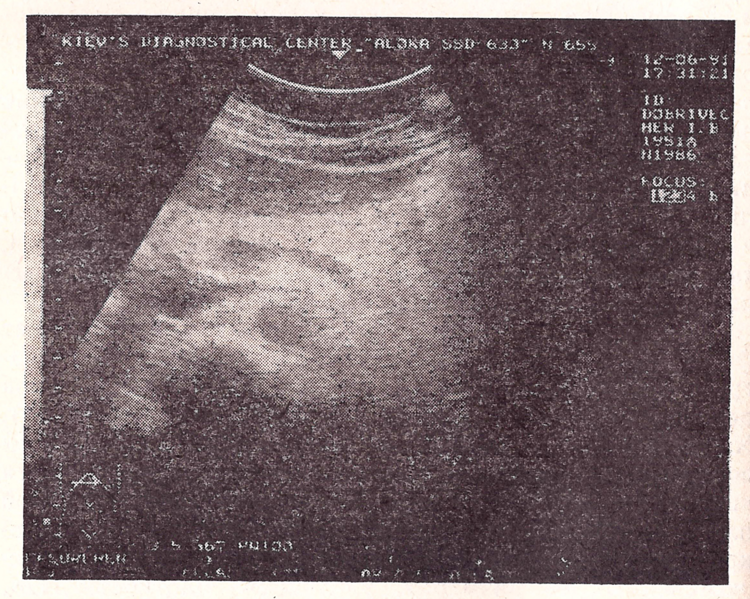


Рис. 12. УЗИ: хронический панкреатит

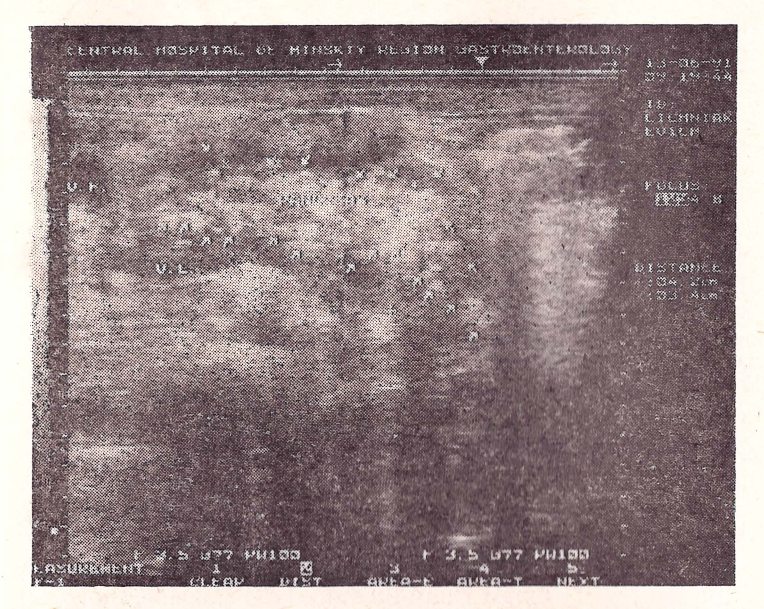


Рис. 13. УЗИ: хронический кальцифицирующий панкреатит, кальцификаты паренхимы ПЖ (указаны стрелками)

тканей (рис. 12). Иногда главный панкреатический проток ПЖ при отсутствии его расширения визуализируется хуже, чем в норме. Фиброзно измененная ПЖ прослеживается в виде тяжа, плотность которого может быть выше, чем плотность печени. Изменения обычно носят диффузный характер. Кальцификаты паренхимы ПЖ при УЗИ могут выявляться в виде эхопозитивных образований с расположенными за ними теневыми дорожками (рис. 13).

Острый панкреатит характеризуется увеличением размеров либо всей ПЖ, либо одного из ее участков, снижением эхоответа ткани ПЖ в месте ее увеличения. Вокруг измененного участка повышается эхогенность структуры. При панкреонекрозе можно определить наличие в ПЖ полостей и их размеры. При наличии кист ПЖ, которые часто сопровождают хронический панкреатит, выявляют «немые» зоны — овальные беззвучные образования с четкими контурами. Такая картина наблюдается вследствие того, что жидкая среда, в отличие от стенок кист, не препятствует прохождению ультразвуковых волн.

При остром и хроническом панкреатите, обусловленном желчно-каменной болезнью, эхоскопически опреде-

ляются камни в желчном пузыре, желчных протоках в виде плотных образований. Другим ультразвуковым симптомом наличия конкрементов в желчном пузыре является ультразвуковая (немая) дорожка от конкремента, который иногда сам не визуализируется.

Метод УЗИ можно применять как в стационарах, так и поликлинических условиях. Вместе с тем, он имеет диагностические ограничения. В частности, очаговые изменения ПЖ выявляются с бóльшей достоверностью, чем диффузные. Забрюшинное расположение ПЖ иногда затрудняет ее визуализацию ввиду избыточной массы тела больного, метеоризма или недостаточной подготовки пациента перед исследованием.

Из неинвазивных, скрининговых методов диагностики заболеваний печени, ПЖ и желчных протоков применяется также тепловизионный (инфракрасной термографии). Он не имеет самостоятельного значения и может быть применен в комплексе с другими инструментальными методами, в частности эхолокацией. Современные тепловизоры имеют цветную шкалу изображения. При этом учитывают локализацию зон повышенного термоизлучения на передней брюшной стенке и их температурную характеристику. В норме допускается разница температур в симметричных зонах не более 0,5 °С, а появление участков перепада температур большей величины дает основание думать о наличии патологического процесса (воспаление, опухоль) в органах брюшной полости. Зона повышенного термоизлучения соответствует локализации процесса в органе или зоне его проекции на поверхность брюшной стенки.

При отеке ПЖ термоассиметрия отсутствует. В случае обострения хронического процесса в ПЖ появляется зона повышенного излучения в надчревной области, правом или левом подреберье в зависимости от локализации процесса (вся железа, головка, тело, хвост). Часто выявляющееся сочетание холецистита, холангита и хронического панкреатита обусловливает наличие обширной зоны гипертермии, захватывающей всю надчревную область. При наличии термоасимметрии любой локализации с разницей температуры более 1,2 °С высока вероятность острой хирургической патологии. С помощью инфракрасной термографии можно обнаружить неблагополучную зону, определить расположение патологического процесса в брюшной полости, степень его активности (В. А. Шестаков и соавт., 1987). Для уточнения органной локализции этого процесса необходимо

использовать другие инструментальные методы обследования больного, поскольку зона интенсивного свечения может, например, соответствовать зоне Шоффара, что указывает на воспалительный процесс либо в желчном пузыре, либо головке ПЖ, то есть на наличие холецистита или панкреатита, что имеет принципиальное значение для выбора тактики как консервативного, так и хирургического лечения.

Для диагностики заболеваний ПЖ применяются также радионуклидные методы исследования, имеющие значение в основном для дифференциальной диагностики хронического панкреатита и рака ПЖ. Существует 2 основных способа сцинтиграфии ПЖ: путем внутривенного введения метионина, меченного ^{75}Se (панкреатосцинтиграфия), и путем селективного введения макроагрегата альбумина, меченного ^{131}I, ^{99}Tc или ^{113}In в артерии ПЖ — панкреатоангиосцинтиграфия (В. Ф. Гордеев, 1985). В практике больше используется 1-й метод, который является технически простым и безвредным для больного по сравнению с внутриартериальным введением радионуклида. Следует отметить, что последний накапливается и в печени, поэтому при интерпретации сцинтиграмм необходимо вычесть скан ПЖ из общего скана этих двух органов.

Не найдено веществ, способных избирательно накапливаться в паренхиме ПЖ. Обычно используется меченая аминокислота. ^{75}Se-метионин накапливается во всех органах, где происходит синтез протеинов, в частности в ПЖ, печени, почках. Наибольшая концентрация радионуклида в ПЖ наблюдается через 30 мин. В этот период его содержание в 4—8 раз больше, чем в печени, а уже через 20 мин радиоактивный метионин, связанный с ферментами ПЖ, поступает в просвет двенадцатиперстной кишки.

При неизмененной ПЖ на сканограмме отмечаются характерное увеличение ее плотности, штриховки и относительно невысокая активность близлежащих органов и тканей. На сцинтиграмме ПЖ имеет 14—18 см и ширину 3—4 см. Фиброз или липоматоз ПЖ приводят к укорочению изображения органа и уменьшению его ширины. После перенесенного обострения панкреатита наблюдается удлинение и расширение изображения. Следует обратить внимание на то, что в головке ПЖ накапливается больше радионуклида, чем в ее теле. Причем при хроническом рецидивирующем панкреатите обострение может вести к снижению фиксации радиометки, а

визуализация восстанавливается не ранее чем через 3 нед с момента купирования приступа. На ранних стадиях хронического панкреатита наблюдаются множественные дефекты накопления радионуклида (симптом решета, или пчелиных сот). Контуры ПЖ при хроническом панкреатите нечеткие, распределение радионуклида неравномерное, наблюдается раннее поступление его в двенадцатиперстную кишку. У больных хроническим рецидивирующим панкреатитом в период ремиссии отмечаются очаговые изменения наряду с увеличением головки ПЖ. При обострении процесса на фоне очагов фиброза появляются признаки отечности головки ПЖ. При латентном течении хронического панкреатита, который не сопровождается рецидивами, обычно наблюдаются сужение и уменьшение органа, затем появляются очаги фиброза и неравномерное накопление радионуклида. При кистах ПЖ выявляются различные по величине и локализации округлые дефекты накопления индикатора (В. Ф. Гордеев, 1985).

В настоящее время с помощью включения радиоактивного Se-метионина в белки дуоденального содержимого определяют уровень синтеза энзимов ПЖ при хроническом панкреатите. Установлено, что при начальных стадиях хронического панкреатита, протекающих без экзокринной недостаточности ПЖ, отмечается увеличение синтеза панкреатических энзимов. Этот тест имеет бо́льшее диагностическое значение, чем определение концентрации и дебита гидрокарбонатов, а также трипсина в ответ на стимуляцию ПЖ секретином и панкреозимином.

Среди инвазивных методов исследования заслуживают внимания ангиография и эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография (ЭРПХГ). Значение ангиографии в диагностике панкреатитов до настоящего времени дискутабельно, что связано с разнообразием методик и различием в интерпретации при анализе ангиографических симптомов. Ангиографию ПЖ чаще проводят по Сельдингеру — трансфеморальным доступом. Рентгеноконтрастное вещество вводят катетером через бедренную артерию и аорту избирательно в верхнюю брыжеечную артерию (мезентерикография) или чревный ствол (целиакография). В 1-ую фазу прохождения контрастного вещества говорят об артериографии, во 2-ую фазу, когда наполнены все капилляры и видны очертания органа, получают паренхимограмму, а в 3-ю фазу, когда заполняется контрастным веществом венозная

сеть, говорят о флебографии. Ангиографию применяют в основном для дифференциальной диагностики панкреатита и рака ПЖ.

При хроническом панкреатите следует различать прежде всего степень васкуляризации ПЖ. Гиперваскуляризация характерна для начальной стадии хронического панкреатита, когда артерии ПЖ могут быть расширены, извиты, мелкие ветви артерий образуют мощную сосудистую сеть. При увеличении головки ПЖ желудочно-дуоденальная артерия смещается влево или вправо. При увеличении дистальной части ПЖ смещается селезеночная артерия. При хроническом рецидивирующем панкреатите выявляют стеноз чревного ствола, а также его ветвей (печеночной, селезеночной и желудочно-дуоденальной) или верхней брыжеечной артерии. При прогрессировании склероза ПЖ наблюдаются гиповаскуляризация, а также аваскулярные зоны с дефектами наполнения и контрастирование с наличием стенозов; артерии приобретают четкообразный характер (нитки жемчуга; рис. 14 *а*, *б*). На поздних стадиях склероза ПЖ представлена лишь крупными стволами (Д. Ф. Благовидов и соавт., 1985; Н. А. Скуя, 1986).

Внедрение в клиническую практику фибродуоденоскопии и ЭРПХГ значительно повысило возможности диагностики хронического панкреатита (Н. Д. Графская, А. Е. Котовский, 1985; Л. К. Соколов и соавт., 1987; P. W. Ralls и соавт., 1980). Показаниями к проведению ЭРПХГ являются: необходимость дифференциальной диагностики хронического панкреатита, рака ПЖ, выявление осложненных форм хронического панкреатита, оценка результатов операций на ПЖ, а также получение чистого панкреатического сока для оценки функции ПЖ, необходимость эндоскопической биопсии для дифференциальной диагностики хронического панкреатита и опухолей ПЖ. Противопоказаниями к этому исследованию являются: острый панкреатит, последствия панкреатонекроза, свежие панкреатические псевдокисты, тяжелая легочная, сосудистая, почечная, печеночная недостаточность, нервно-психические и аллергические заболевания, беременность и др.

Для выполнения эндоскопии используют эндоскопы с боковым полем зрения. ЭРПХГ рекомендуется выполнять на фоне гипотонии двенадцатиперстной кишки, которая достигается введением холинолитиков или ганглиоблокаторов. При исследовании прежде всего обнаруживают большой сосочек двенадцатиперстной кишки и

Рис. 14. Целиакограмма при хроническом панкреатите:

а — артериальная фаза (гиповаскуляризация головки тела ПЖ), *б* — паренхиматозная фаза (контрастное вещество только в хвосте ПЖ)

канюлируют его отверстие тефлоновым зондом, после чего вводят водорастворимые рентгеноконтрастные вещества (уро-, верографин, кардиотраст и др.). Использование контрастных веществ требует общепринятого определения чувствительности к йодсодержащим препаратам. Однако введение контрастного вещества в протоки ПЖ обычно не сопровождается аллергическими реакциями. Частота успешной канюляции большого сосочка двенадцатиперстной кишки составляет 86—90 %. При невозможности введения зонда в устье главного протока ПЖ предполагают наличие его сужения или блокаду конкрементами.

В норме на рентгенограмме главный проток ПЖ имеет вид трубки в области головки, суживающейся в области тела к хвосту (рис. 15, *а*). Тень протока однородная, контрастное вещество быстро уходит в двенадцатиперстную кишку. При заполнении протоков контрастным веществом видны мелкие междолевые протоки и даже заполнение паренхимы железы. Тугое заполнение протоков ПЖ следует проводить только по показаниям, так как при получении паренхимограммы они заполнены под большим давлением, что может вызвать острый панкреатит.

У 10 % обследованных больных хроническим панкреатитом наблюдается увеличение большого сосочка двенадцатиперстной кишки с явлениями воспаления. При анализе панкреатикограмм различают малые и большие признаки хронического панкреатита. Малые признаки — увеличение диаметра протока ПЖ, его деформация, сужение проксимальной части протока, увеличение времени сброса контраста в двенадцатиперстную кишку (рис. 15, *б*, *в*). Большие признаки — дилатация и кистозное расширение протока, участки резкого стенозирования, симптом, «цепи озер» (рис. 15, *г*). У этих же больных на панкреатохолангиограммах часто определяется тубулярный стеноз терминальной части общего желчного протока и нарушение эвакуации контраста из желчных на панкреатохолангиограммах часто определяется исследование в диагностике осложнений панкреатита камнями и кистами (рис. 15, *д*). При кистах ПЖ, сообщающихся с протоком, полость ее заполняется контрастом. Данный метод исследования весьма полезен при дифференциальной диагностике хронического панкреатита и рака ПЖ. Если в последнем случае обнаруживается прорастание опухоли в двенадцатиперстную кишку, тогда ЭРПХГ не имеет диагностического значения. При

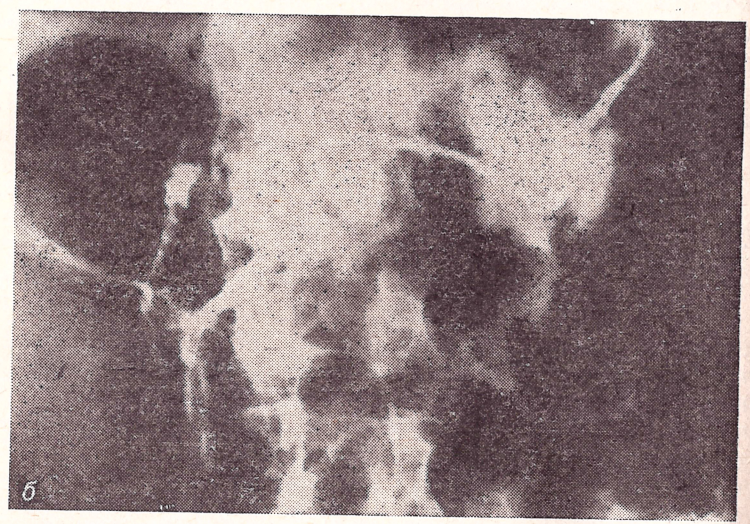
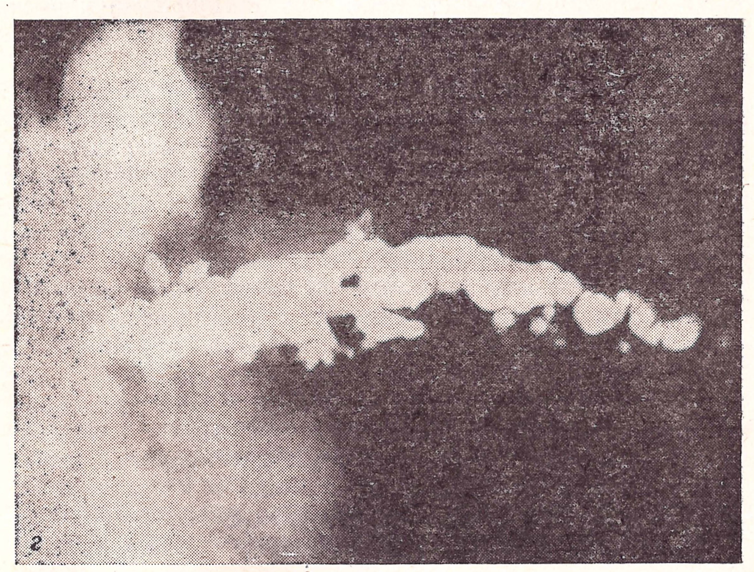


Рис. 15. Панкреатограмма:

а — норма, *б* — хронический панкреатит (умеренные изменения), *в* — хронический панкреатит (выраженные изменения), *г* — хронический панкреатит («цепь озер»), *д* — хронический панкреатит (камни в главном протоке ПЖ)

в





раке ПЖ на панкреатикограммах выявляется блокада главного протока ПЖ или его стенозирование, неровность контуров, аномальное строение ветвей. Часто проток имеет вид дерева с облетевшей листвой. Ввиду большой опасности возникновения осложнений ЭРПХГ у больных хроническим панкреатитом (панкреатонекроз, нагноение кист) часто ставят под сомнение целесообразность ее использования, несмотря на информативность метода. Данное исследование производят только строго по показаниям.

В настоящее время для цитологической диагностики раннего рака ПЖ, панкреатита и консервативного лечения псевдокист ПЖ все чаще применяют биопсию ткани ПЖ, используя чрескожную биопсию тонкой иглой под контролем УЗИ, либо — интраоперационную пункционную биопсию (В. Е. Медведев, 1988; С. А. Возианов и соавт., 1989; У. Celle, 1986; A. R. Mossa, 1986).

Таким образом, несмотря на существующие недостатки и преимущества различных лабораторных и инструментальных методов, диагностика панкреатитов, особенно хронического, еще остается трудной проблемой. Во многих случаях только комбинированное применение панкреатического функционального теста (секретин-панкреозиминового или секретин-церулеинового), дополненное клиническими данными, данными КТ, а иногда и ЭРПХГ, дает возможность правильно определить стадию заболевания и назначить соответствующее лечение (P. Malfertheiner и соавт., 1986).

Глава 4

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ КОНСЕРВАТИВНОГО ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

Лечебные мероприятия, направленные на ликвидацию обострения, строго определяются формой панкреатита, течением его (острое, подострое или хроническое), выраженностью процесса (легкий, средней тяжести, тяжелый), особенностями патогенеза.

Важной составной частью комплексной терапии острого и хронического панкреатита является лечебное питание. Задачи лечебного питания больных острым и хроническим рецидивирующим панкреатитом в период обострения — создание максимального функционального покоя ПЖ, уменьшение желудочной и панкреатической секреции, повышение синтеза ингибиторов панкреатических протеаз, прежде всего трипсина, «выравнивание» метаболических нарушений. Комплекс лечебных мероприятий, в том числе лечебное питание, предусматривает воздействие на основные патогенетические звенья панкреатита и прежде всего на расстройства секреторной функции ПЖ как в гиперферментемической (острой) фазе заболевания, так и в прогрессирующей стадии хронического панкреатита. Важно также способствовать уменьшению воспалительного процесса не только в самой ПЖ, но и в органах, анатомически и функционально с ней связанных: двенадцатиперстной кишке, гепатобилиарной системе и желудке. Основными признаками панкреатита являются боль и диспепсический синдром, которые также принимаются во внимание при назначении лечебного питания больным с данной патологией.

Залогом успеха лечения острого и хронического панкреатита является устранение действия патологических факторов. Прежде всего больной должен отказаться от приема алкоголя, так как последний провоцирует обострение панкреатита, болевой и диспепсический синдромы. Как свидетельствуют исследования H. Sarles, I. Sahel (1976), прекращение потребления алкоголя на 50 % снижает обострения хронического панкреатита, причем эти больные могут не придерживаться диеты. С момента возникновения острого или хронического рецидивирующего панкреатита назначают голод. При выраженных болевом синдроме и явлениях общей интоксикации назначают голод по Бакулеву на весь болевой период плюс

48 ч. Обычно период голода составляет 2—4 дня. При этом проводят парентеральное питание белковыми гидролизами, смесями аминокислот, жировой эмульсией. Полагают, что парентеральное питание способствует синтезу ингибиторов панкреатических протеаз в гепатоците и, таким образом, обладает антиферментным свойством, подобным контрикалу, трасилолу, гордоксу. На фоне голода разрешается щелочное питье. Рекомендуют воду типа боржоми, ессентуки № 4, смирновская, славянская. Она способствует подавлению секреции хлористоводородной кислоты, которая является возбудителем образования секретина в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки. Секретин стимулирует выработку воды и гидрокарбонатов ПЖ, а также и вымывание из нее ферментов. Кроме того, назначение щелочных минеральных вод способствует компенсации метаболического ацидоза, развивающегося на фоне голодания. Щелочные воды назначают больным в количестве 1—1,2 л.

Показана белково-углеводная диета. Резко сокращают в диете количество легкоусваиваемых углеводов (сахара, варенья и т. д.). Значительно ограничивают жиры, так как они через панкреозиминный механизм стимулируют панкреатическую секрецию. Белки способствуют репаративным процессам в ПЖ, синтезу в ней и печени ингибиторов поджелудочных протеаз (трипсина, химотрипсина, эластазы), в то время как на выработку панкреатических протеаз белковая диета мало влияет (доказано экспериментально).

Важную роль в стимуляции репаративных процессов играют витамины, поэтому их необходимо вводить парентерально, а также принимать с пищей (в подострую стадию). Применяют продукты, содержащие витамины группы В (злаки, печень, мясо), Е (гречневая крупа, подсолнечное и оливковое масло — дозированно). Количество соли ограничивают, что способствует уменьшению отека ПЖ, снижению кислотообразования в желудке и оказывает противовоспалительное влияние за счет фиксации солей кальция в поврежденной ткани. Поэтому пищу следует в течение первых 2 нед готовить без соли. При гипохлоргидрии, развившейся вслед за неукротимой рвотой, следует вводить инфузионно изотонический раствор натрия хлорида, так как может развиться хлорпеническая кома.

В связи с наличием гипокалиемии и гипокальциемии рацион следует обогащать калием и кальцием, тем бо-

лее что кальций способствует десенсибилизации организма. Обогащение рациона кальцием (творог и другие кисло-молочные продукты) особенно уместно при наличии аллергических проявлений (крапивница, отек Квинке и т. д.). Пищу нужно давать в жидком и полужидком виде, а затем протертой и в виде пюре. Диета переходного периода от нулевой до 5п в течение 10—14 дней подробно описана В. В. Меньшиковым (1970).

Через 2—3 дня после голода можно давать некрепкий чай, отвар шиповника. С 3 — 5-го дня вводят слизистые супы (овсяные, рисовые), кисели, творожное суфле (паста), кисели, кефир, простоквашу, жидкие каши (рисовая, гречневая — продел), картофельное пюре, чай с небольшим количеством сахара или ксилита, отвар черной смородины. В дальнейшем рацион расширяют за счет белкового омлета, мясного, рыбного, куриного суфле, паровых котлет, подсушенного хлеба, но не сухари, так как они требуют много желудочного сока на смачивание и стимулируют слюноотделение, а также желудочную секрецию. Показаны отварные протертые овощи (морковь, свекла в виде пюре), яблочное желе, нежирных сортов мясо (говядина, курятина, телятина) и отварная рыба. Питание должно быть дробным — 5 раз в сутки. Пищу следует принимать в теплом виде, так как горячая и холодная пища вызывает спазм сфинктера печеночно-поджелудочной ампулы, что способствует возникновению боли и скоплению панкреатического сока в протоках ПЖ. При запоре показан прием на ночь однодневного (свежего) кефира (зрелый 2—3-дневный кефир крепит), простокваши, свекольного сока. Часто больным острым и хроническим панкреатитом рекомендуют в диету добавить геркулес. Однако у больных с сопутствующей дискинезией желчных протоков по гипертоническому типу геркулес может усилить болевой синдром, так как он оказывает холеретическое действие. Поэтому у таких больных следует исключить геркулес из питания. Постепенно к 7—10-му дню болезни энергетическую ценность диеты доводят до 5024—5862 кДж (1200—1400 ккал). В дальнейшем назначают I и II варианты диеты (по Губергрицу, Линевскому, Василенко).

Схема питания больного острым панкреатитом по Савощенко

	1-й день:	2-й день:
I завтрак	Боржоми 200 мл	Отвар шиповника 200 мл
II завтрак	Боржоми 200 мл	Боржоми 200 мл
Обед	Отвар шиповника 200 мл	Боржоми 200 мл

Полдник	Боржоми 200 мл	Отвар шиповника 200 мл
I ужин	Боржоми 200 мл	Боржоми 200 мл
II ужин	Отвар шиповника 200 мл	Боржоми 200 мл

Примерное однодневное меню диеты 5п (1-й вариант). I завтрак: омлет белковый паровой (110 г), каша гречневая на воде протертая, полувязкая (280 г), чай (200 мл). II завтрак: суфле из кураги (100 г), чай (200 мл). Обед: суп рисовый слизистый (200 мл), суфле рыбное паровое (120 г), желе из вишневого сока на ксилите (125 г). Полдник: творог обезжиренный (60 г), отвар шиповника (200 мл). Ужин: суфле из отварного мяса (110 г), суфле морковное паровое (200 г). На ночь отвар шиповника (200 мл). На весь день 50 г подсушенного белого хлеба, 5 г сахара.

Во многие диеты, расписанные по дням, при остром панкреатите (И. К. Сивохина, А. Ф. Василати, 1982) вводят молочный кисель, чай с молоком. На 8-й день назначают кашу манную молочную, с чем трудно согласиться, так как ее ингредиентами являются белки, жиры, углеводы, увеличивающие секрецию ферментов ПЖ. Кроме того, молоко в желудке не задерживается и сильно стимулирует секрецию ПЖ. При остром панкреатите вполне можно обойтись творогом и другими молочными продуктами, тем более что заболеванию часто сопутствует дисахаридная недостаточность, После перенесенного острого и хронического рецидивирующего панкреатита больные должны соблюдать диету в течение 6 мес. Надолго исключают жареные блюда, молоко, копченности, соления, маринады, консервы, сало, сливки, сметану, сдобное тесто, приправы, алкоголь, сладкие напитки типа «Пепси-кола», и другие, жирное мясо и рыбу, репу, редиску, лук, чеснок. Рекомендуют ограничивать мясные и рыбные бульоны. Нельзя допускать переедания. Диетотерапию при хроническом панкреатите назначают с учетом стадии процесса (обострение, ремиссия), формы заболевания, состояния инсулярного аппарата, наличия сопутствующих заболеваний.

При обострении хронического панкреатита лечебная тактика и диетическое питание аналогичны вышеописанным при остром и хроническом рецидивирующем панкреатите в стадии обострения. Причем при всех формах и стадиях хронического панкреатита ведущим в лечении является правильно построенное и организованное лечебное питание. Без диетотерапии лечить больного как в стадии обострения, так и ремиссии невозможно. При этом необходимо подчеркнуть, что больные хроническим панкреатитом чрезвычайно чувствительны к колебаниям в питании.

Больных хроническим панкреатитом ставят на дис-

пансерный учет для постоянного амбулаторного, а при обострении процесса — стационарного лечения. Больные хроническим панкреатитом часто не переносят сахар и молоко (дисахаридазная недостаточность). Молоко содержит жиры, белок, сахар, поэтому оно немедленно повышает активность всех основных типов ферментов ПЖ, обеспечивающих внешнесекреторную (пищеварительную) функцию. Это приводит к переполнению протоков ПЖ соком, что вызывает боль, особенно сильную при наличии обструкции в протоках за счет стриктур и конкрементов или спазма сфинктера печеночно-поджелудочной ампулы, возникающего в ответ на попадание холодного молока (любые очень холодные питье и пища вызывают его спазм). Поэтому и брожение вызывает боль у больных хроническим панкреатитом. Кроме того, при наличии экзокринной недостаточности ПЖ после приема молока и мороженного появляется понос. Приготовленные на цельном или разбавленном молоке каши, кисели и другие блюда (картофельное, рыбное пюре) в полужидком виде задерживаются в желудке и по мере раскрытия привратника порциями поступают в просвет двенадцатиперстной кишки, вызывают повышение секреции ПЖ и желчеотделения. То же самое можно сказать о кисло-молочных продуктах, ацидофильном молоке.

Больные хроническим панкреатитом плохо переносят небольшие количества алкогольных напитков, сладкую газированную воду, особенно содержащую красящие эссенции и экстракты соков (типа «Крюшон», «Черносмородинный» и др.), а также жаренные, копченные, острые блюда, приправы, крепкий кофе, свежее печенье и холодные напитки. Поэтому их ограничивают в употреблении жирной, молочной, сладкой (концентрированные, легкоусваивающиеся углеводы) пищи (особенно при наличии экзокринной недостаточности ПЖ, проявляющейся сахарным диабетом). При отсутствии сахарного диабета углеводы, в том числе сахар и сахаристые изделия, могут быть использованы благодаря их большой энергетической ценности и успокаивающему влиянию на центральную нервную систему (белковая пища резко возбуждает), хотя и в несколько ограниченном количестве во избежание стимуляции продукции панкреатической амилазы. Если нет дисахаридазной недостаточности тонкой кишки, то углеводы в умеренном количестве переносятся и перевариваются довольно хорошо.

Во многих учебниках и руководствах (монографиях) по диетологии и панкреатитам ученые не советуют боль-

ным хроническим панкреатитом использовать в питании сырые овощи. Однако Н. А. Скуя (1976) описывает хороший результат при назначении больным хроническим панкреатитом овощной диеты, когда к сбалансированному питанию 2—3 раза в день добавляли по 100—200 г сырых овощей (морковь, капуста, сельдерей). Такая диета давала эффект, особенно при кишечном дисбактериозе. Автор не советует использовать овощную диету только у больных с выраженной недостаточностью ПЖ (при поносе со стеатореей).

Имеются данные, что клетчатка пищи, особенно пектины, тормозят активность ферментов ПЖ (G. Isaksson и соавт., 1982). Н. А. Скуя (1986) категорически против исключения или резкого ограничения в диете 5п овощей, особенно в сыром виде. При назначении сырых овощей следует учитывать, что у большинства больных хроническим панкреатитом наблюдается дисбактериоз тонкой и толстой кишок из-за нарушения пищеварения и всасывания, употребления большого количества лекарственных препаратов, в частности заместительных ферментов, анти- и эубиотиков, антибактериальных препаратов и даже м-холинолитиков — атропина сульфата, препаратов красавки, платифиллина гидротартрата и др.

Прежде всего следует учитывать индивидуальную непереносимость отдельных пищевых продуктов. Однако больных хроническим панкреатитом с экзокринной недостаточностью ПЖ следует ограничивать в употреблении продуктов, содержащих грубую клетчатку, так как она и пектины способны ингибировать панкреатические энзимы.

Поскольку жиры являются мощными возбудителями секреции ПЖ, больные хроническим панкреатитом плохо переносят жирную пищу. Поджаривание пищи на жире сопровождается образованием альдегидов и акролеинов (токсических продуктов расщепления жиров), которые вызывают боль. Введение в рацион растительных жиров, содержащих преимущественно ненасыщенные жирные кислоты, более существенно влияет на адаптационную способность ПЖ. Пищу нужно принимать часто, малыми порциями, ни в коем случае не допускать переедания. Больным хроническим панкреатитом рекомендуется употреблять гречневую, манную каши, мясо (говядина, куриное, кролика, индейки). Мясо индейки содержит набор аминокислот с преобладанием основных, что позволяет отнести его к нейтральным продуктам. Мясо других животных, особенно молодых, содержит

органические (молочная) и большое количество кислых аминокислот. Однако мясо индейки не относится к диетическим продуктам, так как переваривается в желудке 4—6 ч. Мясо дают отварное или в виде котлет. Рекомендуют суфле, отварную нежирную рыбу, нежирный творог (лучше кальцинированный) и другие кисло-молочные продукты, особенно при дисбактериозе. В период обострения болезни фрукты дают только в печеном виде, в период ремиссии — свежие, некислые, спелые, а также компоты из сухофруктов и яблок.

При наличии стеатореи за рубежом назначают в пищу жиры со средней длиной цепи (их получают из кокосового масла), которые уменьшают мальабсорбцию и достаточно хорошо усваиваются. Даже при отсутствии панкреатической липазы они расщепляются липазой тонкой кишки и могут проникать в энтероциты и расщепляться внутриклеточными липазами на жирные кислоты и глицерин, поступающие в кровь портальной системы.

В последние годы ученые предлагают увеличить количество белка в рационе больных хроническим панкреатитом до 140—150 г, поскольку низкое содержание его, как показали экспериментальные исследования, усугубляет атрофические процессы в ПЖ. Кроме того, белок стимулирует репаративные процессы и выработку ингибиторов ферментов ПЖ в случае их активации. При экзокринной недостаточности ПЖ аминокислоты белков стимулируют выработку секреторных энзимов (пищеварительных) ПЖ. Введение в пищу белков, липотропных веществ (холина, метионина) предотвращает жировую дистрофию печени, которая часто развивается при хроническом панкреатите в связи с недостаточной выработкой инсулина и глюкагона на фоне прогрессирующей атрофии ПЖ.

Таким образом, диета больных хроническим панкреатитом должна содержать 130 г белка, причем 60—70 % животного. Учитывая, что жиры являются возбудителями панкреатической секреции (через панкреозиминный механизм) и при выраженной недостаточности панкреатической липазы наблюдается стеаторея, существует единодушное мнение, что их следует ограничивать до 60—80 г. Предпочтение нужно отдавать растительным жирам и сливочному маслу. Одни авторы (И. К. Сивохина, А. Ф. Василати, 1982) рекомендуют применять больше животных жиров — 80 % (за счет сливочного масла), другие (А. И. Губергриц, Ю. В. Линевский, 1986) —растительных. Не следует давать жир в свободном виде, а

применять либо в блюдах, гарнирах, либо вводить в пищу при ее приготовлении. Некоторые больные плохо переносят растительные жиры из-за раздражающего их действия на слизистую оболочку и рецепторный аппарат двенадцатиперстной кишки, что может вызвать рефлекторный спазм сфинктера печеночно-поджелудочной ампулы и тем самым ухудшить состояние больного.

Для улучшения переносимости жира, белка, углеводов каждый прием пищи должен сопровождаться приемом ферментных препаратов (фестал, дигестал, панкурмен, панзинорм, абомин, панкреатин). Следует помнить, что в панкреатине содержится мало липазы, поэтому при стеатореи он малоэффективен. При введении повышенного количества белка целесообразно ограничить количество углеводов до 350—400 г.

При инкреторной недостаточности ПЖ и гипергликемии нужно ограничить количество углеводов в рационе до 150 г в основном за счет легкоусвояемых (сахар, мед, варенье и т. д.).

Следует помнить, что все стимуляторы секреции желудка и ПЖ запрещаются. К ним относятся бульоны, навары из мяса, рыбы, отвары грибов, газированные напитки, алкоголь, ржаной хлеб, кофе, крепкий чай, сыры, фрукты и их соки (особенно жидкие без мякоти — яблочный, виноградный и кислые — гранатовый, грейпфрутовый), специи (перец, горчица), какао, шоколад, сметана, колбасы, уксусная и лимонная кислоты. Из специй разрешают укроп, петрушку, при непереносимости — сельдерей. При высокой кислотности желудочного сока благоприятно действуют щелочная вода типа боржоми, поляна квасова, при резкосниженной кислотности желудка и экзокринной недостаточности ПЖ — вода типа миргородской.

Для уменьшения моторики желчного пузыря и пищеварительного канала необходимо исключить редис, редьку, бобовые, жилистое мясо, хрящи. Блюда в период обострения болезни готовят на пару, в протертом и измельченном виде. Со 2—3-го дня заболевания назначают I вариант (протертый), на 3—4-й день — II вариант (непротертый) диеты 5п.

Примерное однодневное меню диеты 5п (II вариант). I завтрак: мясо (телятина) отварное (55 г), каша овсяная (молочная) без сахара (280 г), чай (180 мл); II завтрак: яблоки печеные без сахара (120 г), творог кальцинированный (100 г). Обед: суп из сборных овощей вегетарианский (250 г), рагу из отварного мяса с овощами (55/240 г), компот из сухофруктов на ксилите (180 мл). Полдник: биточки мясные паровые в молочном соусе (110 г). Ужин: рыба

отварная (85 г), пудинг творожный без сахара (130 г), чай (180 мл), на ночь кефир (180 мл).

Диета 5п I вариант (протертая) применяется при остром панкреатите с 3—4-го дня и обострении хронического панкреатита (в начале лечения). Диета с пониженной энергетической ценностью, нормальным содержанием белка, значительным ограничением жиров и углеводов, поваренной соли, механически щадящая за счет исключения экстрактивных веществ, стимулирующих секрецию пищеварительных желез, с исключением продуктов, содержащих грубую клетчатку и вызывающих вздутие живота.

Энергетическая ценность 6280—7118 кДж (1500—1700 ккал).

Химический состав: белков 80 г (30—35 % животного происхождения), жиров 40—60 г (28 % растительного происхождения), углеводов 200 г (25 г сахара), хлорида натрия 8—10 г, свободной жидкости 1,5 л.

Кулинарная обработка: пищу готовят в вареном виде и на пару жидкой и полужидкой консистенции. Режим питания дробный (5 раз в день), холодные блюда не ниже 15 °С, горячие — не выше 62 °С.

Диета 5п II вариант (непротертая) применяется при остром и хроническом панкреатитах в стадии стихающего обострения, через 5—10 дней после варианта I, хроническом панкреатите в стадии ремиссии (2—4 мес). Умеренная по энергетической ценности диета с повышенным содержанием белка, минеральных веществ, витаминов, ограниченным количеством углеводов (в первую очередь легкоусвояемых) и жиров (в основном тугоплавких), холестерина, эфирных масел, грубой клетчатки, хлорида натрия, экстрактивных веществ, пуринов. Исключаются жареные блюда и продукты, способствующие бродильным процессам в кишках и метеоризму.

Энергетическая ценность 10 258—11 304 кДж (2450—2700 ккал).

Химический состав: белков 130—140 г (60—70 % животного происхождения), жиров 80 г (15—20 % растительного происхождения), углеводов 300—350 г (30—40 г сахара), хлорида натрия 10 г, свободной жидкости 1,5 л.

Кулинарная обработка: пищу готовят в отварном, паровом и измельченном виде.

Режим питания дробный (5—6 раз в день).

Рекомендуемые и исключаемые продукты диеты 5п.

1. Хлеб и мучные изделия. Рекомендуется пшеничный хлеб белый вчерашней выпечки или подсушенный, сухари. Исключаются прочие мучные изделия, особенно кондитерские.

2. Мясо и птица. Рекомендуется нежирное, нежилистое мясо: говяжье, кроличье, куриное, мясо индейки (при переносимости) в виде кнелей, паровых котлет. Исключаются жирные сорта мяса: баранье, свиное, гусиное, мясо утки, печень, мозги, почки в жареном и тушеном виде, копчености, колбасы, консервы.

3. Рыба. Рекомендуется нежирная в виде суфле, кнелей, в отварном или паровом виде, рубленая или куском (треска, судак, серебристый хек, щука, навага, морской окунь и т. д.). Исключаются жирные виды, жареная, копченая, тушеная, соленая, консервы.

4. Яйца. Рекомендуются омлет белковый паровой из 1—2 яиц в день, желток по $^1/_2$ в день в блюда. Исключаются в виде других блюд.

5. Молочные продукты. Рекомендуются: молоко в блюдах, нежирный творог (лучше домашнего приготовления) в виде пасты, другие кисло-молочные продукты, молочный соус. Исключаются: молоко в натуральном виде, сливки, сметана, творог жирный с повышенной кислотностью, сыр жирный, соленый.

6. Жиры. Рекомендуются сливочное масло несоленое, растительные рафинированные масла в готовые блюда. Исключаются прочие жиры (говяжий, свиной, бараний и т. д.).

7. Крупы, макаронные изделия, бобовые. Рекомендуются: каши протертые, полувязкие (гречневая, рисовая, манная, геркулесовая и др.), суфле, пудинги, отварная вермишель из муки высшего сорта. Исключаются: пшенная, ячневая, рассыпчатые каши (в период ремиссии можно), макаронные изделия, каши из кукурузной, перловой крупы, бобовые.

8. Овощи. Рекомендуются: картофель, морковь, кабачки, цветная капуста, белокочанная (при переносимости) — протертые или в виде пюре. Исключаются: белокачанная капуста (при непереносимости), редька, репа, брюква, шпинат, щавель, чеснок, лук, грибы.

9. Супы. Рекомендуются: слизистые из круп (овсяной, перловой, рисовой, манной). Исключаются на мясном и рыбном бульоне, отвары грибов и овощей, молочные щи, борщ, окрошка, свекольник.

10. Фрукты, плоды, сладкие блюда и сладости. Рекомендуются: протертые компоты, кисели, муссы, желе (лучше на ксилите или сорбите), некислые, спелые яблоки и другие фрукты в запеченном виде, сухофрукты в компотах. Исключается все прочее.

11. Напитки. Рекомендуются: некрепкий чай, отвар шиповника, некислые соки, лучше с мякотью. Исключаются: овощные и кислые фруктовые соки и другие напитки.

12. Соусы и пряности. Рекомендуются: фруктово-ягодные подливки, молочный соус, укроп. Исключаются: прочие виды соусов, пряности.

При отсутствии возможности проводить диету 5п II вариант можно назначить диету 5а с ограничением легкоусвояемых углеводов (мед, сахар, кондитерские изделия).

Примерное однодневное меню диеты 5п.

I завтрак (9 ч) — кнели мясные с картофельным пюре, чай.

II завтрак (11 ч) — творог кальцинированный 100 г.

Обед (14 ч) — суп картофельный протертый с морковью на геркулесовом отваре 1/2 порции. Суфле мясное паровое с гречневой кашей вязкой, компот.

Полдник (16 ч) — омлет белковый паровой.

Ужин (19 ч) — рулет рыбный паровой, чай.

II ужин (22 ч) — кефир.

На весь день белого хлеба 200 г, сахара 30 г.

В комплексной терапии больных хроническим панкреатитом на курорте диетотерапия обязательна. Назначается диета 5п. В санаториях гастроэнтерологического профиля обычно имеется I и II варианты диеты. Больные хроническим панкреатитом, находящиеся на лечении в санаториях другого профиля, могут получить диету 5а или 5 с внесением в нее коррекции в зависимости от характера и стадии заболевания.

Больным хроническим панкреатитом назначают дегазированные минеральные воды (щелочные) температуры 38—40 °С 3 раза в день за 1 ч до еды, начиная с небольших доз (глотков), чтобы не вызвать обострения процесса. В условиях курорта можно также использовать за-

местительную ферментную терапию и некоторые виды физиотерапии, о чем будет сказано ниже.

При легком течении острого панкреатита разрешается принимать только щелочную минеральную воду в количестве 1—1,5 л в сутки дегазированную. В дальнейшем больные могут принимать пищевые продукты соответственно диете 5п. Разрешаются: слизистый отвар риса, картофельное пюре, каши, обезжиренный творог, паровые мясные тефтели, рыбное суфле, некрепкий чай. Затем позволяют небольшое количество сливочного и подсолнечного масла (диета переходного периода). Пищу дают в теплом виде 6—8 раз в день. В период боли необходимо давать щелочное питье (вода типа боржоми дегазированная) маленькими глотками через каждые 10—15 мин в количестве 1,2—1,5 л в сутки. Дробное щелочное питье способствует секреции ПЖ. При назначении голода более чем на 2 суток применяют парентеральное питание, используя гидролизаты белков (аминон), смеси аминокислот (альвезин новый, полиамин, левамин), жировую эмульсию (липофундин, интралипид). В зависимости от содержания аминокислот в препарате определяют дозу вводимого инфузионно белкового гидролизата или смеси аминокислот. Препараты типа аминона содержат около 100 г аминокислот на 1 л раствора, вводят по 500 мл 1 раз в 3 дня. На курс 3—4 вливания. Препараты типа полиамина, вамина (80 г аминокислот в 1 л раствора) вводят по 500 мл через день. На курс 4—5 вливаний. Препараты типа альвезина, гидролизата казеина (30—40 г аминокислот на 1 л раствора) вводят по 1 л ежедневно. На курс 5—7 вливаний. Препараты аминокислот или белковые гидролизаты не используются для пластических целей, а расходуются как энергетический материал, если их вводить без анаболических гормонов типа ретаболила по 0,05 г внутримышечно 1 раз в неделю. На курс 2—3 инъекции. При панкреатите предпочтение следует отдавать физиологическому анаболическому гормону инсулину, который регулирует энергетический обмен и способствует включению аминокислот в полипептидную цепь (И. И. Дегтярева, 1983). Для компенсации энергетических затрат и включения аминокислот в белок применяют 5—10 % раствор глюкозы по 1,5—2 л в сутки с инсулином, который вводят из расчета 1 ЕД на 4 г сухой глюкозы (В. И. Лупальцев, 1988). При выраженной рвоте применяют изотонический раствор хлорида натрия.

Искусственное парентеральное питание при остром

панкреатите способствует увеличению концентрации α_2-макроглобулина, который ингибирует и уменьшает количество катионического трипсина крови. Поэтому парентеральное питание в какой-то степени относится к антипротеазной терапии при панкреатите.

В. С. Савельев и соавторы (1983) для парентерального питания при остром панкреатите и рецидиве хронического рекомендуют использовать лиофилизированный сорбитол, который усваивается без инсулина, так как по своим свойствам близок к фруктозе. Сорбитол также обладает высокой энергетической ценностью: 1 л 30 % раствора его адекватен 5024 кДж. Можно применять также его 5 % раствор, ежесуточно вводят по 30 г сухого вещества.

В тех случаях, когда превалируют нарушения гемодинамики, проявляющиеся учащением пульса до 100 в 1 мин, снижением артериального давления до 13,3/8,0 кПа (100/60 мм рт. ст.), инфузионную терапию следует дополнять белковыми препаратами (плазма, альбумин) или применением гемокорректоров (гемодез, реополиглюкин и др.), которые повышают онкотическое давление в плазме, снижают вязкость крови и гематокритное число, уменьшают агрегацию форменных элементов крови, а также тромбообразование, способствуя тем самым улучшению реологических свойств крови. Вводимые декстраны улучшают микроциркуляцию, задерживают переход отечной формы панкреатита в некротическую. Используют реополиглюкин, новокаиновую смесь из расчета 25 мл 1 % раствора новокаина на 200 мл реополиглюкина (В. И. Лупальцев, 1988). Улучшение микроциркуляции в ПЖ достигается также введением реополиглюкин-компламин-тренталовой смеси и гепарина по 5000 ЕД 6 раз в сутки под контролем свертывающей системы крови. При выраженном фибринолизе следует вводить фибриноген (В. И. Лупальцев, 1938).

В первые дни желательна постоянная аспирация желудочного содержимого с помощью назогастрального зонда при оптимальном давлении 4,0—8,0 кПа (30—60 мм рт. ст.), что способствует снижению секреции ПЖ. При появлении перистальтики кишок и отхождении газов отсасывание прекращают. Для торможения желудочной, поджелудочной секреции и снятия спазма сфинктера печеночно-поджелудочной ампулы применяют холинолитики — атропина сульфат, метацин, платифиллина гидротартрат. В первые дни атропина сульфат и метацин можно вводить внутривенно по 1 мл 0,1 % раствора или внут-

римышечно по 1 мл 2—3 раза в день. При уменьшении боли атропина сульфат можно применять внутрь по 8—10 капель 3 раза в день, метацин по 0,003 г 2—3 раза в день (А. С. Логинов, З. С. Исакова, 1986). Учитывая, что атропина сульфат часто вызывает побочные явления в виде нарушения остроты зрения, сердцебиения, сухости во рту, нарушения мочеиспускания, вплоть до олиго- и анурии, галлюцинаций, следует использовать селективный $м_1$-холинолитик гастроцепин (пиренцепин) по 0,01 г внутривенно или внутримышечно с переходом затем на прием препарата внутрь по 0,05 г утром и вечером. Гастроцепин назначают при панкреатитах, учитывая его антисекреторный эффект. Кроме того, препарат улучшает микроциркуляцию в ПЖ и снимает спазм сфинктера Одди, обеспечивая отток секрета из протоковой системы ПЖ.

Для торможения секреции желудка и ПЖ применяют H_2-гистаминоблокаторы: циметидин в дозе 1000 мг, ранитидин (зонтак, ранисан) в дозе 300 мг, фамотидин (лецедил, топсид, ульфамид) в дозе 40—80 мг или омепразол (омепрол, олизак) в дозе 40—60 мг в сутки.

При высокой кислотной продукции можно использовать антациды: окись магния по 0,5 г в сочетании с альмагелем по 1—2 дозы, фосфалюгель по 1 дозе 2—3 раза в день, тисацид по 1—2 таблетки 3 раза в день (является новым высокоэффективным комбинированным препаратом, содержащим в основном алюминиево-магниевый компонент и небольшой всасывающийся компонент в виде гидрокарбоната натрия). Введение оснований усиливает парез кишок (H. Goebell, G. H. K. Dürr, 1981), поэтому при наличии пареза их назначать не следует.

Для снятия боли применяют различные коктейли: 1) атропина сульфата 1 мл 0,1 % раствора, промедола 1 мл 2 % раствора, папаверина гидрохлорида 2 мл 2 % раствора и анальгина 2 мл 50 % раствора (В. И. Лупальцев, 1988); 2) изотонического раствора хлорида натрия 500 мл, баралгина 5 мл, димедрола 1 мл 1 % раствора, папаверина гидрохлорида 2 мл 2 % раствора, магния сульфата 5 мл 25 % раствора, аскорбиновой кислоты 5 мл, липоевой кислоты 2 мл 0,5 % раствора, новокаина 10 мл 0,5 % раствора (А. С. Логинов, З. С. Исакова, 1986). Мы в клинике пользуемся следующей лекарственной смесью, устраняющей боль и метаболические нарушения, улучшающей эвакуацию содержимого из протоков ПЖ и двенадцатиперстной кишки: анальгина 2 мл

50 % раствора, папаверина гидрохлорида 2 мл 2 % раствора, церукала 2 мл (или эглонила 0,1 г), кокарбоксилазы 0,1 г, аскорбиновой кислоты 2 мл, панангина 10 мл в изотоническом растворе хлорида натрия (400—500 мл) либо 5 % растворе глюкозы с добавлением инсулина.

Для снятия приступов боли некоторые авторы (А. С. Логинов, З. С. Исакова, 1986) рекомендуют применять ганглиоблокаторы, прерывающие проведение нервных импульсов через н-холинореактивные системы. Они оказывают обезболивающее и тормозящее панкреатическую секрецию действие. Используют ганглерон по 1—2 мл 1,5 % раствора, кватерон по 0,02 г 3—4 раза в день, бензогексоний по 1 мл 2 % раствора под кожу 1 раз в день. Ганглиоблокаторы оказывают выраженное побочное действие — снижают артериальное давление вплоть до развития коллапса, вызывают парез кишок, замедляют эвакуацию секрета из желчных и панкреатических протоков, что может усугубить течение панкреатита. Поэтому их следует применять в крайнем случае и индивидуально.

При спазме сфинктера печеночно-поджелудочной ампулы применяют препараты немедленного действия (валидол, нитроглицерин, эринит, сустак, нитронг, амилнитрит), которые снимают спазм большого сосочка двенадцатиперстной кишки и сосудов ПЖ, а также спазмолитические и холинолитические препараты (но-шпа, атропина сульфат, платифиллина гидротартрат) в общепринятых дозах.

В. И. Лупальцев (1988) указывает на целесообразность использования при лечении острого панкреатита (особенно при наличии шока) гидрокортизона по 0,05 г 3 раза в день. После стабилизации гемодинамических показателей дозу препарата постепенно снижают. Стероидные гормоны повышают артериальное давление, снижают секрецию ПЖ, оказывают противовоспалительное и иммуносупрессивное действие.

Установлено, что введение гастроинтестинальных гормонов — глюкагона, соматостатина, кальцитонина — подавляет экзокринную деятельность ПЖ, оказывает противорвотное действие и предупреждает развитие шока (H. Goebell, G. H. K. Dürr, 1981). Так, внутривенное введение глюкагона в дозе 1 мг через каждые 6 ч вызывает уменьшение или даже исчезновение боли и предупреждает развитие шока (G. H. K. Dürr, 1979). Введенный внутривенно в дозе 60 мкг кальцитонин угнетает желудочную секрецию и при остром и хроническом рецидиви-

рующем панкреатите устраняет болевой синдром, а также гиперамилазурию (Л. И. Цветкова, 1983; G. H. K. Dürr и соавт., 1979).

Учитывая повышенное содержание в крови простагландинов при остром панкреатите, некоторые авторы (P. G. Lankisch и соавт., 1977) предлагают применять их антагонисты — индометацин и ацетилсалициловую кислоту.

Для уменьшения дизории (проницаемости капилляров) при остром и хроническом рецидивирующем панкреатитах показаны антигистаминные препараты: 2,5 % раствор дипразина, 2 % раствор супрастина, 1 % раствор димедрола, тавегил, ципрогептадин (перитол). Л. И. Геллер, А. Г. Аматняк (1988) установили, что ципрогептадин, назначаемый больным хроническим рецидивирующим панкреатитом в стадии обострения по 4 мг 3 раза в день в течение 8 дней, уменьшает концентрацию серотонина и гистамина в крови, а также феномен «уклонения» ферментов ПЖ и болевой синдром.

При остром и обострении хронического рецидивирующего панкреатита широко применяются спазмолитические средства (но-шпа, галидор, феникаберан) и анальгетики (баралгин, анальгин, который оказывает также антибрадикининовое действие) в обычных дозах.

Для улучшения моторно-эвакуаторной функции желудка, тонкой кишки, опорожнения протока ПЖ и желчных протоков показаны препараты, нормализующие кортиковисцеральные взаимодействия и блокирующие допаминергические рецепторы — сульпирид (эглонил), метоклопрамид (реглан, церукал, примперан). Эти препараты обладают выраженным антиэметическим действием, устраняют рвоту и тошноту (И. И. Дегтярева, В. Е. Кушнир, 1983). Метоклопрамид вводят внутривенно капельно или внутримышечно по 2 мл 2 раза в день, затем переходят на прием препарата внутрь по 1—2 таблетки (0,01—0,02 г) за 30 мин до еды. Сульпирид вводят по 0,1 г (1 ампула) 2 раза в день внутримышечно или внутривенно, затем переходят на прием препарата внутрь по 0,05 г 3 раза в день либо по 0,1 г 2 раза в день.

Для лечения обострения панкреатита не следует применять морфин и его аналоги, так как они вызывают спазм сфинктера печеночно-поджелудочной ампулы. Исключение составляет промедол, который назначают в сочетании с атропина сульфатом.

При наличии у больных рвоты необходимо компенсировать потерю жидкости и электролитов (5 % раствор

глюкозы, 10 % растворы хлорида калия, натрия, кальция и др.).

Для борьбы с эндогенной интоксикацией применяют форсированный диурез (В. И. Филин, 1982). На фоне мочегонных средств (маннитол, фуросемид, эуфиллин), по возможности — новокаиновой блокады внутривенно вводят большое количество жидкости, что способствует уменьшению концентрации токсических веществ в крови и выведению их с мочой. Форсированный диурез проводят по схеме, рекомендованной Ленинградским институтом скорой помощи им. Ю. Ю. Джанелидзе (В. И. Филин, 1982). I этап: предварительная водная нагрузка — вводят 500 мл 3 % раствора гидрокарбоната натрия и 500—1000 мл раствора Рингера. II этап: внутривенно струйно вводят 15 % раствор маннитола (1—1,5 г/кг массы тела). Для усиления его действия одновременно вводят 10 мл 2,4 % раствора эуфиллина. Последний стимулирует панкреатическую секрецию, поэтому вместо него можно ввести 0,04 г фуросемида. III этап: введение растворов электролитов — 1000 мл 5 % раствора глюкозы с добавлением 20 мл 10 % раствора калия хлорида, 50 мл 10 % раствора натрия хлорида и 300 мл 1 % раствора кальция хлорида. IV этап: введение белковых препаратов или синтетических кровезаменителей (гемодез) до 1000—1500 мл.

О применении антиферментных препаратов (ингибиторов протеаз) имеется многочисленная, но противоречивая литература. Некоторые авторы (G. H. K. Dürr, 1975) оспаривают необходимость применения ингибиторов протеаз при панкреатите и считают, что они мало проникают в паренхиму ПЖ. Однако в нашей стране и за рубежом при среднем и тяжелом течении острого панкреатита продолжают использовать контрикал (трасилол), гордокс, цалол, пантрипин, аминокапроновую кислоту (А. А. Шелагуров, 1960; Н. А. Скуя, 1986; К. Н. Веремеенко и соавт., 1988). Полагают, что они связывают калликреин, трипсин, химотрипсин, плазмин в кровяном русле и ПЖ и приостанавливают процесс аутолиза. Кроме того, ингибиторы протеаз обладают также вазопрессорным действием и предупреждают развитие шока, быстро купируют болевой синдром, предупреждают возникновение токсемии (Н. А. Скуя, 1986). По данным наших наблюдений, абсолютным показанием к назначению ингибиторов протеаз является наличие в крови ПРФ, гиперамилазурия и гипертрипсинемия. Трасилол вводят внутривенно капельно по 100 000 ЕД и более (до

1 000 000 ЕД/сут) в 5 % растворе глюкозы. В той же дозе назначают цалол, в меньшей (по 80 000 ЕД/сут и более) — контрикал. Пантрипин вводят внутривенно по 100—200 ЕД, что соответствует 80 000—160 000 ЕД трасилола, в 500 мл 5 % раствора глюкозы, гордокс — в дозе 100 000—300 000 ЕД и более (И. В. Тимошина, 1977; В. И. Филин, 1982; М. М. Богер, 1984). Учитывая, что контрикал быстро выводится из организма, В. И. Лупальцев (1988) предлагает вводить его дробно по 20 000—30 000 ЕД 4 раза в сутки. Ингибиторы ферментов необходимо применять в больших дозах в комплексе со спазмолитическими и десенсибилизирующими препаратами (А. С. Логинов, З. С. Исакова, 1986). Продолжительность антиферментной терапии определяется индивидуально. Обычно через 2—4 дня наблюдается регрессия клинических проявлений и лабораторных показателей панкреатита.

Аминокапроновую кислоту вводят внутривенно капельно по 100 мл 5 % раствора 1—2 раза в день или принимают внутрь по 1 г 3 раза в день через 1 ч после еды ввиду легкого эметического эффекта ее. К препаратам, оказывающим противоферментное и одновременно противовоспалительное действие, следует отнести пентоксил и метилурацил, которые назначают по 0,5—1 г 3—4 раза в день в течение 3—4 нед.

Учитывая белковую природу ингибиторов протеаз, следует остерегаться развития аллергических реакций, особенно при многократном их назначении.

Для улучшения микроциркуляции ПЖ при остром и хроническом панкреатитах внутривенно вводят 5 % раствор глюкозы, реополиглюкин, гемодез, компламин, гепарин (тормозит также активацию трипсиногена) (В. Н. Климов и соавт., 1981; Л. Д. Петрушева, 1983; G. H. K. Dürr, 1979), пентоксифиллин, дипиридамол, кавинтон (О. К. Голубченко и соавт., 1988).

Перспективным направлением патогенетического лечения острого панкреатита является использование препаратов панкреатической рибонуклеазы, которая, проникая в различные клетки, вызывает обратимый процесс подавления белкового синтеза, уменьшение суммарной рибонуклеазы и торможение размножения клеток (В. Г. Владимиров, В. И. Сергиенко, 1986). Препарат растворяют в 20—40 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят внутривенно струйно в течение 4—5 мин в дозе 1—3 мг/кг массы тела больного в зависимости от тяжести его состояния. Клиническое испытание по-

казало, что применение панкреатической рибонуклеазы в комплексном лечении острого первичного панкреатита независимо от стадии заболевания облегчает его течение (быстро ликвидирует боль, рвоту), способствует выведению больных из состояния ферментной токсемии и шока, а при введении в 1-е сутки заболевания — препятствует возникновению гнойно-воспалительных осложнений.

При тяжелых формах острого и рецидиве хронического панкреатита билиарной этиологии и выраженной лихорадке рекомендуют применять антибиотики (бензилпенициллин по 2 000 000 ЕД через каждые 4 ч, гентамицина сульфат по 0,24 г в сутки, канамицин по 1—2 г 2 раза в сутки, ампициллин по 6—10 г в сутки), препараты тетрациклинового ряда. В более тяжелых случаях, когда развиваются гнойно-септические осложнения, показаны цефазолин (кефзол), цефалоридин (цепорин) и другие цефалоспорины, которые вводят внутримышечно и внутривенно.

При упорном болевом синдроме можно использовать новокаиновую блокаду: субксифоидную, пояснично-забрюшинную, длительную перидуральную, круглой связки печени, пояснично-крестцовую, наиболее распространенную в связи с простотой выполнения (В. И. Филин, 1982; Н. А. Скуя, 1986).

Для подавления экзокринной функции ПЖ и аутолитических процессов в ней применяют антиметаболиты — циклофосфан, фторурацил, фторафур (12—15 мг/кг массы тела в сутки в 5 % растворе глюкозы в течение 3—5 дней, иногда используют меньшую дозу — 5 мг/кг массы тела), а также панкреатическую рибонуклеазу (Ю. Г. Шапошников и соавт., 1980; В. А. Кубышкин и соавт., 1982).

Оригинальный метод лечения хронического рецидивирующего панкреатита депо-секретином предложили F. Tympner, W. Rösch (1986). Исследованиями авторов установлено выраженное повышение вязкости, количества белка, трипсина, лактоферрина чистого панкреатического сока, полученного через дуоденоскоп. Рандомизированные исследования проводили двойным слепым методом у 20 больных хроническим рецидивирующим панкреатитом (главным образом алкогольной этиологии). 10 больных получали плацебо, 10 больным под кожу вводили депо-секретин по 800 СИ 2 раза в день в течение 7 дней. У больных, получавших депо-секретин, отмечалось значительное, по сравнению с показателями

контрольной группы, уменьшение болевого синдрома, вязкости чистого сока, концентрации ферментов и лактоферрина ПЖ.

При тяжелом течении острого, а иногда и хронического рецидивирующего панкреатита применяют гемосорбцию, перитонеальный диализ, эндоскопическую папиллосфинктеротомию (Ю. М. Панцырев, Ю. И. Галлингер, 1984; J. H. C. Ranson, 1981). Папиллосфинктеротомия необходима при стенозе большого сосочка двенадцатиперстной кишки, остром и хроническом папиллите, холедохолитиазе. В лечебных целях также используют перитонеальный лаваж (M. J. Mahon, 1982).

При неэффективности консервативного лечения панкреатита средней тяжести и тяжелых форм иногда показано хирургическое лечение. Последнее чаще всего применяют при разлитом перитоните с выраженной интоксикацией, остром деструктивном холецистите, механической желтухе, обширном некрозе ПЖ, желудочно-кишечном кровотечении, абсцессе ПЖ и др. (В. И. Филин, 1982). При остром и хроническом рецидивирующем панкреатите применяют оментопанкреатопексию, абодоминизацию ПЖ, секвестрэктомию, некрэктомию (В. А. Козлов, 1977; В. С. Савельев и соавт., 1983; А. А. Шалимов и соавт., 1984). Резекция ПЖ и тотальная панкреатэктомия разработаны в Киевском НИИ клинической и экспериментальной хирургии. Там же выделен постпанкреатэктомический синдром (В. С. Земсков и соавт., 1986).

При успешном лечении острого и хронического рецидивирующего панкреатита и переходе заболевания в стадию неполной ремиссии больному следует назначать ингибиторы протеаз в таблетированной форме (аминокапроновую кислоту, пармидин, или продектин) в сочетании с препаратами пуриновых оснований (пентоксилом, метилурацилом), которые способствуют созданию функционального покоя ПЖ. Кроме того, во избежание функционального напряжения ПЖ и улучшения пищеварения в этот период больным следует назначать ферментные препараты (фестал, дигестал, панкреатин и др.) в больших дозах — по 2 таблетки во время еды и по 2 таблетки после еды.

Основной метод лечения неосложненного хронического панкреатита — консервативный. При наличии болевого синдрома и диспепсических расстройств, гиперферментемии в крови и моче, а также ПРФ в крови принципы лечения хронического панкреатита аналогичны таковым острого и хронического рецидивирующего панкреатита.

При наличии у больных хроническим панкреатитом экзокринной недостаточности ПЖ одним из основных лечебных мероприятий является ее коррекция с помощью диетического питания и лекарственных препаратов (А. С. Логинов, З. С. Исакова, 1986).

При наличии стеатореи теряется большое количество витаминов, в частности A, D, E, K, B_{12}, а также железа, кальция и цинка. Поэтому таким больным необходимо назначать поливитамины и микроэлементы (S. Bank, 1986). Рекомендуется также эссенциале, так как при хроническом панкреатите наблюдается жировая дистрофия печени (P. G. Lankisch, 1984). S. K. Dutta и соавторы (1982) полагают, что при стеаторее всегда отмечается резкий дефицит жирорастворимых витаминов. При хроническом панкреатите целесообразно назначать препараты витамина Е в связи с его дефицитом, а также вследствие нарушения структуры клеточных и субклеточных мембран, ускорения в них перекисного окисления липидов. Принимают их внутрь по 0,3—0,4 г в день, так как при хроническом панкреатите абсорбция α-токоферола в тонкой кишке не нарушена. Таким образом, при хроническом рецидивирующем и хроническом панкреатитах следует использовать препараты, содержащие естественный антиоксидант α-токоферол для укрепления мембран клеток и устранения аутолитических процессов в ткани ПЖ (токоферола ацетат по 0,1 г 2 раза в день, аевит, аэровит, эссенциале, цервитал). Эссенциале в капсулах содержит эссенциальные фосфолипиды и набор витаминов, в том числе и витамин Е. Принимают его по 1—2 капсуле 2—3 раза в день. Цервитал содержит витамины (C, E, A, B_6), цернитин (водная и жировая вытяжка из пыльцы растений), цинк, инозитол, селен органический и неорганический, магний. Селен, цинк, витамины A, E, C, B_6, цернитин обладают антиоксидантным свойством. Цернитин оказывает также противовоспалительное действие. Препарат показан при остром и хроническом панкреатитах с наличием аутолитических процессов в ткани ПЖ, деструктивных формах панкреатита в стадии стихающего обострения и кистах ПЖ. Принимают его по 1 таблетке 2 раза в день в течение 1—1,5 мес.

Для улучшения секреции ПЖ рекомендуют интраназально вводить раствор холецистокинин-октапептида (A. Pap и соавт., 1981). При экзокринной недостаточности ПЖ эффективны ферментные препараты (фестал, панзинорм, панкреатин и др.), которые применяют в больших дозах (по 1—2 таблетки во время и по 1—2 таблет-

ки после еды) и длительно. Следует учитывать состав препаратов. Так, при наличии сопутствующей хроническому панкреатиту дискинезии желчных протоков по гипомоторному типу назначают препараты, содержащие желчь (фестал, холензим в сочетании с метоклопрамидом). При наличии выраженной стеатореи и ахлоргидрии показаны панзинорм, который содержит ферменты ПЖ и пепсин. При хроническом панкреатите, не сопровождающемся поносом, наличии боли и метеоризма рекомендуют препараты, содержащие минимальные количества липазы (панкреатин и др.). Предпочтение нужно отдавать гранулированным препаратам или в виде микросфер, так как они смешиваются с пищей и дольше сохраняют ферментную активность в просвете тонкой кишки, чем таблетированные. При наличии стеатореи доза ферментного препарата зависит от количества липазы в нем (I. Ihse, 1980). В случае их передозировки у больных иногда развивается запор. Обычно под влиянием ферментных препаратов улучшается общее состояние больных, исчезают боль, тошнота, метеоризм, нормализуется стул. При выраженной гипотрофии больным назначают анаболические препараты (метандростенолон, ретаболил) в сочетании с аминокислотными смесями и белковыми гидролизатами (альвезин, аминон, гидролизат казеина и др.).

Для повышения экзокринной активности ПЖ могут быть использованы эуфиллин и глюконат кальция. Реализация секретинового и панкреозиминового механизма наступает через цАМФ и цГМФ, а также ионы кальция. Эуфиллин обладает способностью ингибировать фосфодиэстеразу, увеличивая пул цАМФ, которая стимулирует экзокринную функцию ПЖ. Установлено, что эуфиллин, подобно секретину, повышает секрецию амилазы, липазы, трипсина, гидрокарбонатов ПЖ (А. С. Логинов и соавт., 1985; Л. И. Геллер, 1990).

При вторичном хроническом панкреатите, возникающем как следствие хронического атрофического гастрита в суб- и декомпенсированной фазе, необходимы мероприятия, способствующие восстановлению секреторной активности фундальных желез желудка. Назначают гранулированный плантаглюцид по 0,5—1 г 2—3 раза в день за 30 мин до еды, натуральный желудочный сок, пепсидил по 1—2 столовые ложки во время еды, ацидин-пепсин перед едой, таблетки которого растворяют в воде. Заместительная терапия направлена на стимуляцию кислотой, пепсином и экстрактами подорожника выра-

ботки гормонов гастрина, секретина и панкреозимина с последующей активацией функциональной активности желудка и ПЖ. Для стимуляции желудочной секреции применяют лимонтар — смесь янтарной и лимонной кислот (из расчета 4 мг/кг массы тела), а также стимуляторы энергообразования — рибоксин по 0,02 г 3 раза в день в течение 1 мес (Я. С. Циммерман, 1989). Для стимуляции продукции хлористоводородной кислоты в желудке целесообразно назначать оротат калия по 0,5 г 3 раза в день, аспаркам или панангин по 0,5 г 3 раза в день, кальция глюконат по 0,5 г 3 раза в день в течение 3—4 нед.

У больных хроническим панкреатитом часто развивается кишечный дисбактериоз, который необходимо корригировать назначением сульфаниламидных препаратов (сульгина в течение 5 дней), мексазы (мексаформа, интестопана в течение 5 дней), бактериальных препаратов (коли-, бифидумбактерина, бификола, бактисубтила в течение 1 мес), чередуя их.

При наличии дисбактериоза толстой кишки сопровождающегося развитием протеолитической грамотрицательной микрофлоры, повышением pH, рекомендуется при переносимости, если не возникает понос, назначать левулезу (нормаза) по 15—30 мл 2 раза в день за 1 ч до еды. Левулеза (искусственный дисахарид) не распадается в тонкой кишке в виду отсутствия соответствующих ферментов в организме человека. В толстой кишке под действием сахарофицирующей микрофлоры препарат превращается в летучие жирные кислоты, которые, с одной стороны, подкисляют среду и дают возможность приживаться нормальной микрофлоре кишки (штаммы коли,- лакто-, бифидумбактерий). С другой стороны, левулеза обезвреживает аммиак, переводя его в ион аммония, а при сопутствующем поражении печени (гепатите, циррозе) с наличием нарушения ее детоксической функции и повышения содержания аммиака в крови в результате увеличения градиента концентрации аммиака кровь/толстая кишка, способствует выведению аммиака в кишку, где последний также связывается с летучими жирными кислотами, метаболитами левулезы.

При наличии дуоденостаза назначают метоклопрамид (церукал) в обычной дозе.

Больным хроническим панкреатитом необходимо проводить гипосенсибилизацию организма (димедрол, дипразин, тавегил, диазолин, ципрогептадин). Некоторые исследователи (Н. Б. Губергриц, 1987) предлагают ис-

пользовать иммуномодуляторы (декарис). Однако вопрос о применении данного метода лечения, как и о назначении больным хроническим панкреатитом натриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (H. M. Spiro, 1977), является дискутабельным. При хроническом панкреатите, как и при остром, хроническом рецидивирующем, применяют иммуностимуляторы: нуклеинат натрия внутримышечно по 5—10 мл 2 % или 5 % раствора, либо внутрь по 0,1—0,2 г в день в течение 10 дней, тималин по 0,01 г в течение 5 дней, спленин по 1—2 мл в течение 2 нед.

При наличии кальцифицирующего панкреатита для растворения камней H. Sarles (1979) предлагает длительное применение лимонной кислоты или ее солей. Холеретические препараты при хроническом панкреатите следует назначать осторожно, так как они могут вызвать боль и даже провоцировать обострение процесса.

В острый период панкреатита физические методы не применяют. Многие клиницисты в стадии ремиссии отказываются от тепловых и электропроцедур, которые могут вызвать обострение процесса. Подробно возможности использования физиотерапевтических и бальнеологических факторов для лечения больных хроническим панкреатитом описаны Е. В. Выгоднер (1987). При хроническом панкреатите эффективна гальваногрязь, при болевом синдроме — электрофорез 5—10 % раствора новокаина.

Физиотерапевтические мероприятия (тепловые, УВЧ, индуктотермия) следует проводить с осторожностью в щадящем режиме. Их назначают при отсутствии боли, так как она может усиливаться. Ультразвук проводят контактным методом через вазелиновое масло в положении больного сидя, через 1—2 ч после приема жидкой пищи. При наличии у больных хроническим панкреатитом боли применяют диадинамотерапию, микроволны СВЧ. При лечении воспалительных заболеваний ПЖ перспективным является использование низкоинтенсивного электромагнитного излучения (М. М. Корпан, 1988).

При неэффективности консервативного лечения, прогрессирующем течении хронического панкреатита больных направляют к хирургу. Показания к хирургическому лечению: некупирующаяся постоянная боль и угроза наркомании, псевдокисты (не поддающиеся консервативному лечению), дуоденальный стеноз, сопутствующий

холелитиаз, папиллит, обтурация протоков ПЖ (стеноз, деформация, камни), механическая желтуха вследствие уплотнения и увеличения головки ПЖ при псевдотуморозной форме хронического панкреатита и др.

Больным хроническим панкреатитом, в частности холангиогенном, показано лечение на курортах Трускавец, Моршин, Железноводск, Ессентуки и других курортах гастроэнтерологического профиля. Больным хроническим панкреатитом, возникшим на фоне ахилического гастрита или атрофического гастродуоденита, может быть рекомендовано лечение на курортах Миргород, Куяльник и других бальнеологических курортах, источники которых способствуют повышению активности главных пищеварительных желез. Больным после острых и хронических рецидивирующих панкреатитов рекомендуют лечение на курортах Боржоми, Моршин, а также Кавказские Минеральные Воды с использованием щелочных источников.

Питьевые минеральные воды оказывают антиспастическое, десенсибилизирующее, иммунорегулирующее, противовоспалительное действие, уменьшают тканевую проницаемость, стимулируют выделение панкреатического сока, нормализуют активность в нем ферментов (Е. Б. Выгоднер, 1987). Показаны воды слаботермальные, термальные, малой и средней минерализации. Последние целесообразнее назначать больным с недостаточностью внешнесекреторной функции ПЖ (Л. И. Новожилова, 1979). Щелочные гидрокарбонатные минеральные воды, увеличивая pH желудочного сока, способны через гастриновый механизм увеличивать выработку хлористоводородной кислоты в желудке, индуцировать образование секретина и панкреозимина и тем самым стимулировать экзокринную функцию ПЖ. Воду начинают пить с небольшого количества — $^1/_4$—$^1/_2$ стакана 1—2 раза в день и при хорошей переносимости постепенно доводят до 1 стакана 3 раза в день за 1 ч либо за 30 мин до еды при сопутствующих заболеваниях — хроническом гастрите с секреторной недостаточностью и заболеваниях желчных протоков. Курс лечения продолжается 21—24 дня. На бальнеологических курортах иногда проводят грязелечение, которое способствует улучшению кровоснабжения ПЖ, оказывает противовоспалительное и анальгезирующее действие. Проводят его очень осторожно под строгим контролем из-за возможности развития осложнений (Е. Б. Выгоднер, 1987).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Акжигитов Г. Н., Гребенев А. Л., Нестеренко Ю. А. и др. Панкреатит // БМЭ. — 3-е изд. — 1982. — Т. 18. — С. 256—270.

Благовидов Д. Ф. Волынский Ю. Д., Гусейнов Э. К. Ангиографическое исследование // Хронический панкреатит. — М.: Медицина, 1985. — С. 111—120.

Благовидов Д. Ф., Ганжа П. Ф. Патогенез и диагностика панкреатита алкогольной этиологии // Сов. медицина. — 1988. — № 6. — С. 49—55.

Вельбри С. К. Иммунологическая диагностика заболеваний поджелудочной железы. — М.: Медицина, 1985. — 136 с.

Веремеенко К. Н., Голобородько О. П., Кизим А. И. Протеолиз в норме и при патологии. — К.: Здоров'я, 1988. — 199 с.

Владимиров В. Г., Сергиенко В. И. Острый панкреатит (экспериментально-клинические исследования). — М.: Медицина, 1986. — 240 с.

Волынский Ю. Д., Тодуа Ф. И., Данилов М. В. Компьютерная томография // Хронический панкреатит. — М.: Медицина, 1985. — С. 105—111.

Геллер Л. И. Связь теоретических и клинико-прикладных аспектов панкреатологии // Клин. медицина. — 1990. — № 4. — С. 38—41.

Геллер Л. И., Аматняк А. П. Перитол при обострении хронического панкреатита // Сов. медицина. — 1988. — № 3. — С. 95—96.

Гордеев В. Ф. Сцинтиграфическое исследование // Хронический панкреатит. — М.: Медицина, 1985. — С. 96—105.

Горшков В. А., Насонова Н. В., Жигалова Т. Н. О кишечном типе пищеварения в желудке больных хроническим гастритом с секреторной недостаточностью // Врачеб. дело. — 1989. — № 6. — С. 4—6.

Графская Н. Д., Котовский А. Е. Эндоскопическая ретроградная панкреатикохолангиография // Хронический панкреатит. — М.: Медицина, 1985. — С. 120—131.

Гребенев А. Л., Цодиков Г. В., Кочина Е. Н. Нейрогуморальная регуляция пищеварения (современные проблемы) // Под ред. В. Х. Василенко, Е. Н. Кочиной. — М.: Медицина, 1983. — 288 с.

Дегтярева И. И., Ироденко Н. А. Определение альфа-амилазы в дуоденальном содержимом // Лаб. дело.— 1986.— № 11.— С. 678—680.

Дегтярева И. И., Кушнир В. Е., Варецкая Т. В. и др. О диагностике, клинике и лечении больных язвенной болезнью // Врачеб. дело. — 1986. — № 7. — С. 69—73.

Дегтярева И. И., Варецкая Т. В., Гайсенко А. В. Продукты расщепления фибрина (фибриногена) плазмы крови при осложненной язвенной болезни и панкреатитах // Врачеб. дело.— 1986.— № 12. — С. 46—51.

Дегтярева И. И., Варецкая Т. В., Ироденко Н. А. и др. Продукты деградации фибриногена в диагностике панкреатитов // Лаб. дело. — 1987. — № 8. — С. 576—578.

Дегтярева И. И., Гайсенко А. В., Пуцева Н. М. Лабораторная диагностика панкреатита и рака поджелудочной железы // Врачеб. дело. — 1989. — № 7. — С. 42—44.

Дегтярева И. И., Ироденко Н. А., Гайсенко А. В. Классификация и диагностика различных форм панкреатита // Матер. IV Всесоюзного съезда гастроэнтерологов.— М.— Л.— 1990.— Т. II.— С. 334—335.

№ 10. — С. ...

Кузин М. И., Данилов М. В., Благовидов Д. Ф. Хронический панкреатит. — М.: Медицина, 1985. — 368 с.

Литвинов Р. И., Зубаиров М. Д. Биохимическое обоснование пробы на фибриноген // Лаб. дело.— 1980.— № 9.— С. 532—534.

Логинов А. С. Влияние алкоголя на органы пищеварения // Терапевт. арх. — 1987. — № 2. — С. 3—7.

Логинов А. С., ... Исакова З. С. Лечение больных хроническим панкреатитом ... — 1984. — № 9. — С. 8—14.

Логинов А. С., Исакова З. С. и др. Состояние ин...

... Исакова З. С. ... Изменение активности ингибиторов протеолитических ферментов сыворотки при холецистопанкреатите // Клин. медицина. — 1985. — № 8. — С. 95—98.

Лукьянов И. В. Диагностика хронического панкреатита // Бюл. сиб. отд-ния АМН СССР. — 1986. — № 3. — С. 90—94.

Лукьянов В. В., Раппопорт С. И., Лукьянов И. В. Ферментная диагностика хронического панкреатита: Обзор // Казан. мед. журн. — 1986. — Т. 67. — С. 438—441.

Маждраков Г. М. Болезни поджелудочной железы: Пер. с болг. — София: Медицина и физкултура, 1962.— 187 с.

Мальцев В. А., Гордеев В. Ф., Данилов М. В. Ультразвуковое исследование // Хронический панкреатит. — М.: Медицина, 1985. — С. 88—96.

Панцырев Ю. М., Галлингер Ю. И. Оперативная эндоскопия желу-

Сальман М. М., Данилов М. В. Рентгенологическое исследование // Хронический панкреатит. — М.: Медицина, 1985. — С. 77—88.
Скуя Н. А. Заболевания поджелудочной железы. — М.: Медицина, 1986. — 240 с.
Скуя Н. А. Заболевания холангио-дуодено-панкреатической зоны. — Рига: Зинатне, 1981. — 218 с.
Соколов Л. К., Минушкин О. Н., Саврасов В. М. и др. Клинико-инструментальная диагностика болезней органов гепатопанкреатодуоденальной зоны. — М.: Медицина, 1987. — 280 с.
Сыновец А. С., Левицкий А. П. Ингибиторы протеолитических ферментов в медицине. — К.: Здоров'я, 1985. — 72 с.
Шалимов А. А. Болезни поджелудочной железы и их хирургическое лечение. — М.: Медицина, 1970. — 280 с.
Шапошников Ю. Г., Решетников Е. А., Мясникова и др. Роль иммуносупрессии в комплексном лечении острого панкреатита // Хирургия. — 1980. — № 1. — С. 85—89.
Шелагуров А. А. Болезни поджелудочной железы. — М.: Медицина, 1970. — 392 с.
Шубникова Е. А., Коротько Г. Ф. Секреция желез. — Изд-во Моск. ун-та, 1986. — 131 с.

Aho H. J., Putzke H.—P., Nevalainen I. J. et al. Immunohistochemical localization of trypsinogen and trypsin in acute and chronic pancreatitis // Digestion. — 1983. — Vol. 27, N 1. — P. 21—28.
Andriulli A., Masoero G., Felder M. et al. Circulating trypsinlike immunoreactivity in chronic pancreatitis // Dig. Dis. Sci. — 1981. — V. 26. — P. 532—537.
Auerbach O., Garfinkel L. Histologic changes in pancreas in relation to smoking and coffee-drinking habits // Dig. Dis. Sci. — 1986. — V. 31, N 10. — P. 1014—1020.
Ballart L. A., Ferrante W. A. Pathophysiology of acute and chronic pancreatitis // Arch. Intern. Med. — 1982. — V. 142, N 1. — P. 113—117.
Balldin G., Borgstrom A., Eddeland A. et al. Elevated serum levels of pancreatic secretory proteins in cigarette smockers after secretin stimulation // J. Clin. Invest. — 1980. — V. 66. — P. 159—162.
Barry R. E., Ene M. D., Barry R. et al. Fluorescein dilauratetubeless test for pancreatic exocrine failure // Lancet. — 1982. — V. 2. — P. 742—744.
Berk J. E., Siion D., Fridhandler L. Inhibitor test for amylase isoenzymes // Am. J. Gastroenterol. — 1981. — V. 75. — P. 128—131.
Borgström A., Lasson A. Trypsin-alpha$_1$-protease inhibitor complexes in serum and clinical course of acute pancreatitis // Scand. J. Gastroenterol. — 1984. — V. 19. — P. 1119—1122.
Borgström A., Ohlsson K. A method for determination of immunoreactive trypsin in complex with α-anti-trypsin in human sera // Scand. J. Clin. Lab. Invest. — 1984. — V. 44, N 5. — P. 381—386.
Celle G. Fine-needle cytodiagnosis of pancreatic cancer // Gastroenterol. Clin. Biol. — 1986. — V. 10, N 8—9. — P. 543—548.
Cheung W. G. Calmodulin plays a pivotal role in cellular regulation // Science. — 1980. — V. 207, N 4426. — P. 19—27.
Courtney C. N., Ferrucci S. I. Pancreatitis // Surg. Clin. North Am. — 1984. — V. 64, N 1. — P. 23—36.
Courtois P., Art G., Vertongen F. Evolution of serum amylase, lipase and immunoreactive trypsin during pancreatitis attacks // Ann. Biol. Clin. Paris. — 1985. — V. 43, N 1. — P. 127—131.

Crouse S. D., Hammond J., Savory J. Radioimmunoassay of human pancreatic amylase in serum and urine // Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. — 1980. — V. 29. — P. 513—525.
Davies M., Klimiuk P. S., Adams P. H. et al. Familial hypocalciuric hypercalcaemia and acute pancreatitis // Br. Med. J. (Clin. Res.). 1981. — V. 282. — P. 1023—1025.
Del Favero G., Fabris C., Plebani M. et al. Serum elastase I in chronic pancreatic disease // Klin. Wochenschr. — 1985. — V. 63. — P. 603—606.
Delk A. S., Durie P. R., Fletcher T. S. et al. Radioimmunoassay of acute pancreatitis. I. Active carboxypeptidase // B. Clin. Chem. — 1985. — V. 31, N 8. — P. 1294—1300.
Dunaif G., Schneeman B. O. The effect of dietary fiber on human pancreatic enzyme activity in vitro // Am. J. Clin. Nutrition. — 1981. — V. 31. — P. 1034—1035.
Dürr G. H. K. Acute pancreatitis. — In: The exocrine pancreas / Ed. H. T. Howat, H. Sarles. London: Saunders, 1979. — P. 352—401.
Dutta S. K., Aouglass W., Smalls U. A. et al. Prevalence and nature of hyperamylasemia in acute alcoholism // Dig. Dis. Sci. — 1981. — V. 26. — P. 136—141.
Elias E., Redshaw M., Wood T. Diagnostic importance of changes in circulating concentrations of immunoreactive trypsin // Lancet. — 1977. — V. 2, N 8028. — P. 66—68.
Ellis C., Koehler D. G., Eckfeldt J. H. et al. Evaluation of an inhibitor assay to determine serum isoamylase distribution // Dig. Dis. Sci. — 1982. — V. 27. — P. 897—901.
Ensvel L., Andersen N. B., Fahrenkrug J. et al. Serum immunoreactive trypsin, pancreatic polypeptide and pancreatic isoamylase as diagnostic test for chronic pancreatitis // Scand. J. Gastroenterol. — 1984. — V. 19, N 2. — P. 204—208.
Geokas M. C., Yalow R. S., Straus E. W. et al. Peptide radioimmunoassays in clinical medicine // Ann. Intern. Med. — 1982. — V. 97. — P. 389—407.
Geokas M. C. Moderator. Acute pancreatitis // Ann. Intern. Med. — 1985. — V. 103, N 1. — P. 86—100.
Goebell H., Dürr G. H. K. Akute Pankreatitis. Pro und Contra der modernen Therapie // Internist. — 1981. — Bd. 22, N 11. — S. 684—693.
Graham D. Y. Treatment of exocrine pancreatic insufficiensy // Practical Gastroenterol. — 1980. — V. 14. — P. 18—23.
Hansen W. E., Schulz G. The effect of dietary fiber on pancreatic amylase activity in vitro // Hepato-Gastroenterol.— 1982.— V. 29.— P. 157—160.
Heij H. A., Oberton H., van Blankenstein M. et al. Relationship between functional and histological changes in chronic pancreatitis // Dig. Dis. Sci. — 1986. — V. 31, N 10. — P. 1009—1013.
Ihse I., Lilja P., Lundquist I. Intestinal concentrations of pancreatic enzymes following replacement therapy // Scand. J. Gastroenterol. — 1980. — V. 15. — P. 137—144.
Izsak E. M., Shike M., Roulet M. et al. Pancreatitis in association with hypercalcemia in patients receiving total parenteral nutrition // Gastroenterology. — 1980. — V. 79. — P. 555—558.
Jensen R. T., Gardner J. D. Identification and characterization of receptors of secretagogues on pancreatic acinar cells // Fed. Proc.— 1981. — V. 40, N 10. — P. 2486—2496.

Kimura T., Imamura K., Matsumoto M. et al. Studies on serum immunoreactive elastase in experimental rats. I. In Acute Pancreatitis // Gastroenterol. Jap. — 1980. — V. 15, N 6. — P. 620—624.
Kimura T., Imamura K., Matsumoto M. et al. Studies on serum immunoreactive elastase in experimental pancreatitis rats. II. In chronic pancreatitis // Gastroenterol. Jap. — 1980. — V. 15, N 6. — P. 625—629.
Kitahara T., Takatsuka G., Fujimoto K.—I. et al. Radioimmunoassay for human pancreatic secretory trypsin inhibitor: measurement of serum pancreatic secretory trypsin inhibitor in normal subjects and subjects with pancreatic diseases // Clinica Chimica Acta. — 1980. — V. 103, N 1. — P. 135—143.
Koehler D. F., Eckfeldt J. H., Levitt M. D. Diagnostic value of routine isoamylase assay of hyperamylasemic serum // Gastroenterology. — 1982. — V. 82. — P. 887—890.
Koop H. Serum levels of pancreatic enzymes and their clinical significance // Clin. Gastroenterol. — 1984. — V. 13, N 3. — P. 739—743.
Koop H.. Rumpf K. W., Lankisch P. G. et al. Plasma-immunoreactive trypsin chronic renal failure // Digestion. — 1980. — V. 20, N 5. — P. 334—335.
Lankisch P. G. Exocrine pancreatic function tests // Gut. — 1982. — V. 23. — P. 777—798.
Lasson A., Ohlsson K. Consumptive coagulopathy, fibrinolysis and protease-antiprotease interactions during acute human pancreatitis // Thrombosis Research. — 1986. — V. 51, N 2. — P. 167—183.
Liebe S., Weber J., Siegmund E. et al. Untersuchungen an reinem menschlichen Pankreassekret. Methodische Aspekte der Sekretentnahme und Befundinterpretation // Dtsch. Z. Verdaungs — Stoffwechselkr. — 1986. — V. 46, N 1. — S. 45—52.
Malfertheiner P., Büchler M., Stanescu A. et al. Exocrine pancreatic function in correlation to ductal and parenchymal morphology in chronic pancreatitis // Hepato-gastroenterol. — 1986. — V. 33, N 3. — P. 110—114.
Mifflin T. E., Benjamin D. C., Bruns D. Rapid quantitative, specific measurement of pancreatic amylase in serum with use of a monoclonal antibody // Clin. Chem. — 1985. — V. 31, N 8. — P. 1283—1288.
Mossa A. R. Fine needle aspiration cytodiagnosis for cancer of the pancreas // Gastroenterol. Clin. Biol. — 1986. — V. 10, N 8—9. — P. 543—544.
Nevalainen S. J. The role of phospholipase A_2 in acute pancreatitis // Scand. J. Gastroenterol. — 1980. — V. 15. — P. 641—650.
Nevalainen T. J., Eskola J. U., Aho A. J. et al. Immunoreactive phospholipase A_2 in serum in acute pancreatitis and pancreatic cancer // Clin. Chem. — 1985. — V. 31, N 7. — P. 1116—1120.
Nishuima J., Okamoto M., Ogawa M. et al. Purification and characterization of human pancreatic phospholipase A_2 and development of a radioimmunoassay // J. Biochem. (Tokyo). — 1983. — V. 94. — P. 137—147.
Noda A., Hayakawa T., Kondo T. et al. Clinical evaluation of pancreatic excretion test with dimethadione and oral BT-PABA-Test in chronic pancreatitis // Dig. Dis. Sci. — 1983. — V. 28, N 3. — P. 230—235.
Palmer K. R., Jenkins W. J. Impaired acetaldehyde oxydation in alcoholics // Gut. — 1982. — V. 23. — P. 720—733.

Pap A., Berger Z., Varro V. Trophic effect of cholecystokinin-octapeptide in man — a new way in the treatment of chronic pancreatitis? // Digestion. — 1981. — V. 21. — P. 164—168.
Ralls P. W., Halls J., Renner I. et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in pancreatic disease // Radiology. — 1980. — V. 134. — P. 347—352.
Ranson J. H. C. Acute pancreatitis: Pathogenesis, outcome and treatment // Clin. Gastroenterol. — 1984. — V. 13, N 3. — P. 843—863.
Sarles H. Chronic calcifying pancreatitis // Scand. J. Gastroenterol. — 1985. — V. 20. — P. 651—659.
Sarles H., Laugier R. Alcoholic pancreatitis // Clin. Gastroenterol. — 1981. — V. 10, N 2. — P. 401—405.
Sarner M., Cotton P. B. Classification of pancreatitis // Gut. — 1984. — V. 25. — P. 756—759.
Schulz I., Stolze H. H. The exocrine pancreas. The role of secretagogues, cyclic nucleotides and calcium in enzyme secretion // An. Rev. Physiol. — 1980. — V. 42. — P. 127—156.
Singh M., Webster P. D. III. Pancreatic exocrine secretion // Clin. Gastroenterol. — 1981. — V. 10, N 3. — P. 555—581.
Steinberg W. N., Anderson K. K. Serum trypsinogen in diagnosis of chronic pancreatitis // Dig. Dis. Sci — 1984 — V. 29, N 11. — P. 988—993.
Tait A. D., Manolios K., Duncombe V. M. et al. Serum pancreatic isoamylase estimation by the inhibitor method as a diagnostic test for chronic pancreatitis // Aust. N. Z. J. Med. — 1984. — V. 14, N 5. — P. 600—605.
Thieme E., Mörz K., Bosseckert H. et al. Untersuchungen über ethylische Panckaesschäden bei Patienten mit Blutalkoholnachweis im Strabenverkehr // Dtsch. Z. Verdaungs. — Stoffweckselkr. — 1986. — Bd. 46, N 1. — S. 62—72.
Toskes P. P. Bentiromide as a test of exocrine pancreatic function in adult patients with pancreatic exocrine insufficiency // Gastroenterology. — 1983. — V. 85, N 3. — P. 565—569.
Tuzhilin S. A., Dreiling D. A. A new method for determining serum analase inhibitor: A possible role in the pathogenesis of pancreatic inflammation // The Mount Sinai Journal of Med. — 1982. — V. 49, N 1. — P. 29—30.
Tympner F., Rösch W. The treatment of chronic recurrent pancreatitis with depot secretin-A preliminary report // Hepato-Gastroenterol. — 1986. — V. 33, N 4. — P. 150—162.
Weaver D. W., Bouwman D. L., Walt A. J. et al. A correlation between clinical pancreatitis and isoenzyme patterns of amylase // Surgery. — 1982. — V. 92. — P. 576—580.
Wendt P., Fritsch A., Schulz F. et al. Proteinases and inhibitors in plasma and peritoneal exudate in acute pancreatitis // Hepato-Gastroenterol. — 1984. — V. 31, N 6. — P. 277—281.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Производственное издание

Дегтярева Ирина Ивановна

ПАНКРЕАТИТ

Зав. редакцией Н. К. Полонник
Художник-оформитель А. А. Стеценко
Художественный редактор М. П. Черненко
Технический редактор В. П. Бойко
Корректоры И. Л. Златоус,
О. П. Ломачинская, Т. Н. Кабалюк

ИБ № 4508

Сдано в набор 12.08.91. Подп. к печ. 23.02.92. Формат 84×108/32. Бумага тип. № 2. Гарн. лит. Печ. выс. Усл. печ. л. 8,82. Усл. кр.-отт. 9,03. Уч.-изд. л. 9,87. Тираж 5000 экз. Зак. 565.

Издательство «Здоровья», 252601, ГСП, г. Киев-1, ул. Чкалова, 65.

Белоцерковская книжная фабрика, 256400, г. Белая Церковь, ул. Карла Маркса, 4.

Д26

Дегтярева И. И. Панкреатит.— К.: Здоровья, 1992.— 168 с., ил., 0,44 л. ил.— ISBN 5-311-02639-1.

В книге на основании данных гистоэнзимологического и ультраструктурного анализа раскрыты интимные механизмы и новые стороны секреции ацинарных клеток, описаны функции поджелудочной железы, все группы ферментов. Изложены этиология, патогенез и клинические проявления острого и хронического панкреатита. Значительное место в книге уделено вопросам классификации, в том числе предложена и собственная классификация острого и хронического панкреатита. Подробно излагаются применяемые в клинике лабораторные и инструментальные методы диагностики панкреатита. Описан ряд собственных лабораторных методов диагностики острого и хронического панкреатита. Изложены принципы консервативного лечения различных форм панкреатита в зависимости от варианта течения и стадии заболевания с учетом сопутствующих заболеваний. Приведены показания к санаторно-курортному, а при неэффективности консервативного лечения — к хирургическому лечению.

Д $\frac{4108040400\text{-}030}{М209(04)\text{-}92}$ 61.92

ББК 54.13

Вельмишановні працівники медичних закладів, установ, НДІ, лікарень, поліклінік, аптек і санепідемстанцій!

Шановний викладацький персонал, студентство медичних вузів та училищ!

Шановні читачі!

